

**Der Einfluß der Sympathikomimetika
EFFORTIL, NOVADRAL, PERIPHERIN
auf die orthostatischen
Kreislaufveränderungen des Kaninchens**

Maria Gebauer

1964

Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik zu Frankfurt am Main

Direktor : Prof. Dr. med. F. Hoff

DER EINFLUSS DER SYMPATHIKOMIMETIKA
EFFORTIL, NOVADRAL, PERIPHERIN
AUF DIE ORTHOSTATISCHEN KREISLAUFVERÄNDERUNGEN
DES KANINCHENS

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Maria G e b a u e r
aus Breslau

Frankfurt a. M. 1964

Dekan : Prof. Dr. Frey

Referent : Prof. Dr. Heinecker

Korreferent : Prof. Dr. Wezler

Mündliche Prüfung : 5 Februar 1964



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	5
METHODIK	9
ERGEBNISSE	11
Versuche ohne Medikament	11
Versuche mit Effortil	14
Versuche mit Novadral	19
Versuche mit Peripherin	28
BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE	32
Versuche ohne Medikament	32
Versuche mit Effortil	34
Versuche mit Novadral	37
Versuche mit Peripherin	41
ZUSAMMENFASSUNG	45
ABBILDUNGEN, TABELLEN	
LITERATURVERZEICHNIS	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

EINLEITUNG

Beim Aufrichten von horizontaler zu vertikaler Haltung tritt durch Absinken des Blutes infolge seiner Schwerkraft eine Druckzunahme in den Gefäßabschnitten der unteren Körperhälfte auf, die sich stärker an den dünnwandigen Venen als an den muskelstarken Arterien auswirken kann. Normalerweise stellt sich ein sympathischer konstriktorischer Dauertonus der Gefäßperipherie ein, wodurch ein Versacken eines größeren Blutvolumens verhindert wird. Dank einer sogenannten "Zentralisation" des Kreislaufs wird eine ausreichende Ernährung der lebenswichtigen Organe gewährleistet (DUESBERG u. SCHRÖDER 1944).

Bei orthostatischer Dysregulation beschränkt sich die Verengung der Gefäßperipherie allein oder doch vorwiegend auf das arterielle System. Der venöse Gefäßanteil, der 70-80% des Blutvolumens fassen kann (GAUER u. HENRY 1956, GAUER u. SIEKER 1956, GAUER, THORN u. SCHEPPOKAT 1958), nimmt an der reflektorisch über den Karotissinus ausgelösten Konstriktion infolge seiner nur gering ausgebildeten Wandmuskulatur ganz unzureichend teil (LOSSE u. STEIN 1953). Trotz einer gewissen Venokonstriktion sinkt die zirkulierende Blutmenge um 10-15 % (WOLLHEIM 1931, ENGEL 1950, LOSSE u. STEIN 1953). Das Blut versackt vor allem in das Depot der subpapillären Hautplexus der unteren Extremitäten (WOLLHEIM 1927, 1928, 1932, 1951), was WOLLHEIM durch Anlegen von Staubinden beweisen konnte und von anderen Autoren bestätigt wurde (ATZLER u. HERBST 1923, THOMPSON, THOMPSON u. DAYLEY 1928, WATERFIELD 1931, SCHELLONG 1931, 1934, LEVIN 1934, GRILL 1937, ASMUSSEN, CHRISTIENSEN u. NIELSEN 1939). Das Splanchnikusgebiet spielt als Blutdepot dagegen keine entscheidende Rolle (SJÖSTRAND 1954, 1956), da der arterielle Blutzustrom gedrosselt wird und die Volumenskapazität nicht so bedeutungsvoll ist (ASCHOFF 1955), wie früher angenommen wurde.

Durch das Versacken des Blutes in die venöse Peripherie vermindert sich der Rückstrom zum Herzen und das Schlagvolumen sinkt (LINDHARD 1913, HENDERSON 1925, GROLLMANN 1938 u. a.). Der daraus folgende Blutdruckabfall wird reflektorisch vom Herzen durch eine Zunahme der Pulsfrequenz beantwortet (PARR 1956), um bei vermindertem

Schlagvolumen das Minutenvolumen möglichst konstant zu erhalten. Auch beim orthostatisch nicht Dysregulierten sinkt das Minutenvolumen oft bis zu etwa 45 % ab (PARR 1956). Das Gefäßsystem reagiert darauf durch den Ver-

such einer Konstriktion, der sich aber im wesentlichen nur an den muskelkräftigen Arteriolen durchsetzen kann. So wird ein allzu großes Abströmen des Blutes in das nachgiebige Venensystem verhindert. Dank der Engstellung der arteriellen Gefäße zeigt sich eine diastolische Druckerhöhung, die lange selbst während der Entwicklung des Kollapses erhalten bleibt (KNEBEL 1950, DELIUS 1957, 1958).

Im orthostatischen Kollaps, der sich spontan aus dem orthostatischen Syndrom entwickeln kann (PARR 1956), sind dagegen die peripheren arteriellen Gefäße und die Kapillaren erweitert, so daß bei starkem systolischen und diastolischen Blutdruckabfall (LOMAN, DAMASHEK, MEYERSON u. GOLDMANN 1936, ROSECAN, GLASER u. GOLDMANN 1952) und nur gering veränderter aktiver Blutmenge die Blutströmungsgeschwindigkeit sinkt und dadurch Schlag- und Minutenvolumen vermindert werden (STEAD, EBERT 1941, HICKAM u. PRYOR 1951, WOLLHEIM 1952, PARR u. ULLRICH 1954). Ursache für die periphere Gefäßerweiterung dürfte nach Tierexperimenten eine zerebrale Hypoxämie mit Lähmung des Vasomotorienzentrums und Reizung des Hypothalamus sein (ROMBERG u. PÄSSLER 1899, BEATTIE u. SHEEHAN 1934).

Der ungenügende venöse Rückstrom aus der Peripherie und das Absinken des Herzminutenvolumens führen zu einer Mangeldurchblutung des Herzens, das bei der erhöhten Arbeitsleistung in der reflektorischen Tachykardie einen erhöhten Sauerstoffbedarf hat, so daß es zu einer hypoxämischen Herzmuskelschädigung kommen kann. Als Hinweis auf eine hypoxidotische Funktionsstörung des Myokards können bestimmte EKG-Veränderungen gewertet werden. Es handelt sich vorwiegend um Störungen der Erregungsrückbildung wie ST-Senkung und T-Abflachung bzw. T-Negativierung in mehreren Extremitätenableitungen (DIETRICH u. SCHWIEGK 1933, BOGARD u. KOCH 1934, KOCH 1937, DELIUS u. REINDELL 1939, MEESSEN 1939, TATERKA 1939, SCHLOMKA u. REINDELL 1936, KIENTLE 1942 u. a.). MEESSEN (1939) und TATERKA (1939) beobachteten im orthostatischen Kollaps beim Kaninchen EKG-Veränderungen in Abl. I und II und konnten histologisch disseminierte Nekrosen des Myokards des linken Ventrikels nachweisen. Dagegen werden beim Menschen nach längerem Stehen ST-Senkungen und T-Abflachungen bzw. T-Negativierung vor allem in Abl. II und III beschrieben (DELIUS u. REINDELL 1939, KIENTLE 1942), die von LUTTERBECK (1942) auf Grund der Befunde in gleichzeitig geschriebenen Brustwandableitungen ebenfalls als Ausdruck einer Schädigung des linken Ventrikels gewertet wurden.

Diese EKG-Veränderungen können nicht allein als Folge des Lagewechsels vom Liegen zum Stehen gedeutet werden, da die T-Zackenveränderungen oft ohne Änderung des Positionstyps von QRS auftreten, und rein lagebedingte T-Veränderungen sich unmittelbar nach dem Aufstehen schon zeigen müßten, wogegen orthostatische EKG-Veränderungen in der Regel erst nach einigen Minuten ausgeprägt sind (LEIMDÖRFER 1935, SCHLOMKA u. REINDELL 1936, AKESSON 1937, JANZEN 1938, HINRICHS 1937, LUTTERBECK 1942 u. a.).

Eine ausführliche Darstellung des orthostatischen Syndroms und des orthostatischen Kollapses gaben PARR (1956) und GERSMEYER (1961), in deren Arbeiten weitere Literaturangaben zu finden sind.

Die Therapie der orthostatischen Labilität muß die verschiedenen eben beschriebenen Faktoren berücksichtigen. Um den Angriffspunkt der Therapie zu verstehen, muß man sich vergegenwärtigen, daß nach RIML (1929) für das Verhältnis von Gefäßwiderstand, Blutdruck und Herzminutenvolumen folgende Formel gilt :

$$\text{peripherer Gefäßwiderstand} = \frac{\text{arterieller Blutdruck}}{\text{Herzminutenvolumen}} \quad \text{oder}$$

$$\text{peripherer Gefäßwiderstand} \times \text{Herzminutenvolumen} = \text{mittlerer arterieller Blutdruck.}$$

Bei Verminderung des peripheren Widerstandes kann der arterielle Blutdruck also nur dann erhalten bleiben, wenn das Herzminutenvolumen vergrößert wird. Das wird durch folgende Faktoren erreicht (PARR 1956) :

1. durch Zunahme der aktiven Blutmenge infolge Entleerung der Blutdepots
2. durch Drosselung der venösen Peripherie.

1.) Eine Blutdruckerhöhung durch Depotentleerung ist vor allem von Pharmaka mit physiologischer Adrenalinwirkung zu erwarten, als deren Vertreter Effortil angegeben werden kann. Nach Applikation von Effortil beobachteten HILDEBRAND, BLOCK u. JACOBI (1950) eine deutliche Vermehrung der aktiven Blutmenge als Ausdruck der Blutverlagerung vom Depot zum Herzen, die bei verkürzter Kreislaufzeit (SCHNEIDER 1956) zu einer Steigerung des Herzminutenvolumens führt (BOLT u. KNIPPING 1953, ZICKGRAF 1953). Durch das Zusammenwirken dieser Faktoren wird der systolische Blutdruck erhöht (HILDEBRAND, BLOCK u. JACOBI 1950, BOLT u. WULLEN 1951, SPITZBARTH 1959, GADERMANN 1953). Der diastolische Druck reagiert nur bei niedriger Ausgangslage mit einer Erhöhung, bei ho-

hen Werten bleibt er unverändert oder sinkt leicht ab (HILDEBRAND, BLOCK u. JACOBI 1950, BOLT u. KNIPPING 1953, DIETRICH u. GYCHA 1951, SPITZBARTH 1950, SCHNEIDER 1956). SCHNEIDER (1956) schließt daraus auf eine gute Wirksamkeit von Effortil bei Gefäßinsuffizienz, die sowohl den arteriellen als auch den venösen Schenkel oder aber den venösen Bereich allein betrifft. Gestützt sind diese Angaben durch Arbeiten von BENKE (1953) und DIETMANN (1953), die bei Lähmungskollaps eine Gefäßkonstriktion nach Gabe von Effortil beschrieben.

2.) Eine Drosselung der peripheren Gefäße ist das Charakteristikum von Nor-Adrenalin und seinen Abkömmlingen. Dieser sympathische Überträgerstoff bewirkt in erster Linie eine Tonisierung der Gefäßperipherie, ihm fehlt aber im Gegensatz zum Adrenalin ein wesentlicher Einfluß auf den Stoffwechsel (HOLTZ u. SCHÜMANN 1949, GOLDENBERG, APGAR, DETERLING, PINES 1949 u. a.). Durch den vermehrten Rückstrom zum Herzen wird das Schlagvolumen vermehrt (BAYER, BLUMBERGER u. EFFERT 1950, KACZMAREK u. PUPPE 1953, FASSBENDER 1957), infolge einer gesteigerten Empfindlichkeit der Pressorezeptoren (SCHRÖDER, u. ANSCHÜTZ 1951, LEIBETSEDER 1954) und einer reflektorisch ausgelösten Bradykardie (HOLTZ u. SCHÜMANN 1949, HOLTZ 1955, HEINECKER, ZIPF u. LÖSCH 1961) bleibt das Minutenvolumen unverändert oder sinkt leicht ab. Die durch Noradrenalin bewirkte systolische und diastolische Drucksteigerung ist also eine Folge der peripheren Gefäßtonisierung ohne Beanspruchung des Herzens (GOLDENBERG 1951, KAINDL u. LINDNER 1950, v. EULER 1950, FASSBENDER 1957).

Da Noradrenalin eine sehr wenig stabile Substanz und daher peroral nicht wirksam ist, verwenden wir Novadral, ein chemisch stabiles Derivat des Nor-Adrenalins mit nur einer OH-Gruppe am Phenylring, das in seiner Wirkung mit Nor-Adrenalin übereinstimmt (ENGELHARDT u. SCHÜMANN 1953, FASSBENDER 1957).

3.) Zwischen den beiden Substanzen mit der eben beschriebenen Wirkung steht das 1943 von WEZLER und THAUER entwickelte Peripherin. Durch die Kombination von Ephedrin mit Theophyllin erreichten diese Autoren eine starke systolische und eine mäßige diastolische Drucksteigerung, die hauptsächlich auf Ephedrin zurückzuführen ist, und ein durch Theophyllin erhöhtes Herzminutenvolumen. In diesem Präparat sahen die Autoren ihre Forderung an ein Kreislaufanaleptikum, das die Tonisierung der Gefäße und die Förderleistung des Herzens erhöht, erfüllt. Die anfängliche Blutdrucksteigerung ist in Übereinstimmung mit Novadral und im Gegensatz zu Effortil eine Folge der peripheren Widerstandserhöhung und wird nicht durch

Entleerung der Blutdepots hervorgerufen (KUSCHKE u. WESTERMANN 1953, SCHNEIDER 1956); die aktive Blutmenge steigt erst lange nach dem Beginn der Druckerhöhung an. Als Unterschied zu Novadral besteht aber bei gesteigerter Pulsfrequenz (WEZLER u. THAUER 1943, GATZEK u. MECHELKE 1948, SCHNEIDER 1956) ein erhöhtes Minutenvolumen (WEZLER u. THAUER 1943, BOLT u. KNIPPING 1953). Unterschiede in der Wirkung auf Frequenz, Blutdruck und Herzminutenvolumen bei intravenöser und intramuskulärer Injektion erklärte KNEBEL 1947) mit unterschiedlich schneller Resorption von Ephedrin und Theophyllin.

Unsere Untersuchungen sollten den Einfluß der Medikamente Effortil, Novadral und Peripherin auf orthostatische Kreislaufveränderungen vergleichen. Da orthostatische Dysregulationen beim vegetativ labilen Menschen oftmals von Tag zu Tag in unterschiedlicher Weise ausgeprägt sind, ist eine solche vergleichende Untersuchung am Menschen mit großen Fehlermöglichkeiten behaftet. Von tierexperimentellen Untersuchungen war eine größere Objektivität zu erhoffen. Wir haben daher unsere Untersuchungen an Kaninchen durchgeführt, wobei wir uns bewußt waren, daß die hierbei erhobenen Befunde nur mit einer gewissen Reserve auf die Verhältnisse des menschlichen orthostatischen Kollapses übertragen werden können.

M E T H O D I K

Wir untersuchten an 6 Kaninchen den Einfluß der oben genannten Sympathikomimetika (Effortil, Novadral, Peripherin) auf die orthostatisch ausgelösten Kreislauf- und EKG-Veränderungen bei verschiedenen Aufrichtungswinkeln (45° und 60°).

Die Tiere wurden mit Pernocton narkotisiert. Wir injizierten langsam 30 mg/kg Körpergewicht des Narkotikums in die Ohrvene und 20 mg/kg subkutan. Die Narkosedauer betrug etwa 3 Stunden. Wir spannten das Versuchstier auf ein Kaninchenbrett und registrierten in horizontaler Lage Blutdruck und EKG. Die Pulsfrequenz wurde aus dem EKG-Streifen errechnet. Bei den Leerversuchen, in denen wir keine Medikamente verabreichten, wurden nun die Kaninchen aufgerichtet und alle 10 min Blutdruck und EKG registriert. Wir legten die Tiere je nach Schwere der Blutdruck- und EKG-Veränderungen nach 80-120 min in die Horizontale zurück.

In den Versuchen, in denen wir die orthostatischen Kreislaufänderungen medikamentös beeinflussen wollten, gaben wir nach mehrfacher Messung der Ruhewerte peroral Effortil, Novadral oder Peripherin und verfolgten bei lie-

gendem Tier die Wirkung dieser Medikamente auf Blutdruck, Frequenz und EKG im Abstand von 10 min. Die orale Gabe machte auch in Narkose keine Schwierigkeiten. Nach 30 min wurden die Tiere aufgerichtet. Wir kippten das Tier nach etwa 120-150 min in horizontale Lage zurück, wenn es bei abnehmender Narkosetiefe die Kurven verzitterte oder wenn bei abnehmender Wirkung der Pharmaka der Blutdruck stark abfiel. Den Blutdruck registrierten wir unblutig nach dem Prinzip von RIVA-ROCCI und KOROTKOFF. Wir verwendeten die von BRECHT und BOUCKE angegebene Methode, bei der Pulsweite und Gefäßtöne durch ein Kondensatormikrophon aufgenommen und mit Hilfe eines Kardiographen (Kardiopan-Einfachschreiber) aufgezeichnet werden. Die Papierablaufgeschwindigkeit betrug 10 und 25 mm/sec. Wir befestigten das Mikrophon über der Arteria brachialis des Versuchstieres und legten proximal davon an der vorderen Extremität des Kaninchens eine speziell angefertigte Druckmanschette an; nach Aufpumpen der Manschette wurden bei gleichmäßig absinkendem Manschettendruck die Arterientöne und Druckkurven aufgezeichnet. Der systolische Blutdruck wird am Auftreten des ersten Gefäßtones (im Streifen als Zacke wiedergegeben) erkannt. Der diastolische Wert ist durch das plötzliche Kleinerwerden des positiven Ausschlags dieser Zacke gekennzeichnet. Das Ablesen des Manschettendrucks an dieser Stelle ist durch eine Eichscala möglich, die durch Schließen elektrischer Kontakte beim Durchlaufen des Manschettendrucks durch bestimmte Druckwerte auf das Registrierpapier aufgezeichnet wurde. Der systolische Druck war bei diesem Verfahren stets exakt ablesbar, wogegen die Bestimmung des diastolischen Wertes oftmals schwierig war.

Das EKG wurde mit einem Kardiopan-3fach-Schreiber direkt aufgezeichnet. Wir stachen Stichelektroden in die Haut der Extremitäten ein und legten das rote Kabel an den rechten, das gelbe an den linken Vorderlauf, das grüne befestigten wir am linken Oberschenkel, der rechte Vorderlauf wurde geerdet. Das EKG wurde bei einer Papierablaufgeschwindigkeit von 50 mm/sec aufgezeichnet. Die Amplituden der P-, R- und T-Zacken und Verschiebungen der ST-Strecke gegenüber dem Niveau des PQ-Übergangs wurden mit der Lupe ausgemessen.

ERGEBNISSE

I. KREISLAUFVERÄNDERUNGEN IM ORTHOSTATISCHEN VERSUCH OHNE MEDIKAMENTÖSE BEEINFLUSSUNG (sogenannte Leerversuche)

Drei der untersuchten Kaninchen (K_1 , K_3 , K_6) zeigten einen hohen Ruheblutdruck (K_1 : 189/169, K_3 : 175/141, K_6 : 160/117), die Ausgangswerte der restlichen drei Versuchstiere lagen tiefer (K_2 : 150/116, K_4 : 117/98, K_5 : 142/108).

A) Aufrichtungswinkel 45°

1) Blutdruck (Tab. 2) :

10 min nach Aufrichten der Tiere registrierten wir einen Abfall des systolischen Blutdrucks von 25-40 mm Hg, des diastolischen Druckes von 4-20 mm Hg. Bei 4 Kaninchen (K_1 , K_2 , K_4 , K_6) folgte dem primären deutlichen Abfall ein leichter systolischer und diastolischer Druckanstieg um 5-10 mm Hg, der nach 30-40 min seine höchsten Werte erreicht hatte. Während der syst. Druck anschließend erneut absank, blieb die Höhe der diast. Werte unverändert.

Lediglich 2 Kaninchen zeigten nach dem primären Blutdruckabfall ein weiteres Absinken bis zur Beendigung des Versuches (K_3 , K_6), das bei K_3 allein den syst., bei K_6 syst. und diast. Wert betraf.

2) Frequenz :

Bei 5 Tieren (K_2 - K_6) registrierten wir eine Beschleunigung der Pulszahl, die bei K_2 , K_3 , K_4 , K_5 schon 10 min nach dem Aufrichten zu beobachten war und im Durchschnitt 10 Schläge/min, maximal 30 Schläge/min (K_2) betrug. In einem Fall (K_6) trat ein geringer Frequenzanstieg erst nach 60 min auf. 2 Kaninchen (K_2 , K_6) zeigten eine bis zum Abbruch des Versuches fortdauernde Steigerung der Frequenz; dagegen trat in den restlichen 3 Fällen bei K_4 und K_5 ein Abfall nach 10-20 min, bei K_3 erst nach 50 min auf. K_3 hatte am Ende des Versuches seine Ausgangslage wieder erreicht, K_4 um 6, K_5 um 14 Schläge/min unterschritten.

Lediglich bei einem Kaninchen (K_1) beobachteten wir bereits bei der Messung 10 min nach dem Aufrichten ein Absinken der Frequenz um 25 Schläge/min, gegen Ende des Versuches betrug die Frequenzabnahme 44 Schläge/min.

3) EKG (Tab. 4 und 5) :

Die meisten Tiere wiesen im Ruhe-EKG Steiltypen auf: die R-Zacken in Abl. I betrugen in 4 Fällen (K_1 , K_2 , K_3 , K_5) 0,07-0,1 mV, in Abl. II und III 0,2-0,47 mV. Bei 2 Kaninchen fanden wir einen Steil- bis Linkstyp: R_I : 0,15-0,47 mV, R_{II} : 0,18-0,27 mV, R_{III} : 0,1-0,18 mV. Geringe Abweichungen in der Höhe der R-Zacken bei verschiedenen Versuchen dürften durch unterschiedlichen Zwerchfellstand bedingt sein (SLAPAK und HERMANEK 1957).

Die Größe der P-Zacken in Abl. II und III lag zwischen 0,07 und 0,13 mV, die der T-Zacken in Abl. II zwischen 0,1 und 0,18 mV, in Abl. III zwischen 0,07 und 0,18 mV.

Bei 4 der 6 Tiere war die ST-Strecke bereits in Ruhe um 0,05-0,07 mV unter die Isoelektrische (als Bezugslinie galt das Ende der PQ-Strecke) gesenkt (K_1 , K_2 , K_3 , K_6), bei den beiden anderen Kaninchen (K_4 , K_5) verlief sie in der Isoelektrischen (K_4) oder war 0,05 mV darüber angehoben (K_5).

Die durch orthostatische Belastung ausgelösten EKG-Veränderungen waren in allen Extremitätenableitungen zu beobachten, aber nur in Abl. II und III so deutlich ausgeprägt, daß sich die Beurteilung lohnte.

a) P-Zacken :

Die P-Zacke, deren Höhe in Ruhe 0,07-0,13 mV betrug, wurde durch orthostatische Belastung bei 5 Tieren (K_2 - K_6) nicht verändert. Lediglich K_1 zeigte 10 min nach dem Aufrichten eine Erhöhung um 0,03 mV in Abl. II, um 0,06 mV in Abl. III; die Höhe der R-Zacke in Abl. II blieb unverändert, verminderte sich jedoch in Abl. III um 0,07 mV.

b) ST-Strecke :

Bei 4 Tieren war bereits in Ruhe eine ST-Senkung vorhanden, die 0,05-0,07 mV betrug. Durch orthostatische Belastung wurde die ST-Senkung noch deutlicher: die ST-Strecke lag 0,13-0,1 mV unter der Isoelektrischen. Ein Tier (K_4) wies in Ruhe keine ST-Senkung auf, zeigte sie jedoch 30 min nach Aufrichten im gleichen Ausmaß wie die anderen Kaninchen. Eine ST-Anhebung, die wir bei K_5 in Ruhe beobachteten, flachte sich während des Versuches ab, eine S-Zacke trat jedoch nicht auf.

c) R-, T-Zacken :

Wir beobachteten bei allen 6 Kaninchen eine Abflachung der T-Zacke. In Abl. II betrug die Abflachung 0,05-0,1 mV, in Abl. III 0,05-0,08 mV. Abl. I konnte wegen der geringen Höhe von T in den Ruhemessungen nicht beurteilt werden.

Die R-Zacke in Abl. I änderte in keinem Fall ihre Höhe. Dagegen wurden

bei 2 Tieren (K_3 , K_4), die R-Zacken isoliert in Abl. II um 0,13-0,22 mV, bei einem Tier (K_6) in Abl. II und III um 0,13-0,17 mV höher; bei 2 weiteren Tieren (K_1 , K_2) wurden sie in Abl. II und III um 0,07-0,1 mV kleiner und blieben lediglich bei K_5 im Vergleich zu den Ausgangsmessungen unverändert.

B) Aufrichtungswinkel 60°

1) Blutdruck (Tab. 3):

4 Kaninchen (K_1 , K_2 , K_3 , K_6) zeigten 10 min nach dem Aufrichten einen etwa gleich starken syst. und diast. Blutdruckabfall wie beim Aufrichten um 45° , während bei 2 Tieren (K_4 , K_5) syst. und diast. Druck beim Aufrichtungswinkel vom 60° steiler abfiel. In 5 Fällen sanken nun die Druckwerte weiterhin ab und erreichten tiefere Werte als im Versuch mit geringerem Aufrichtungswinkel (syst.: um -45 bis -60 mm Hg, diast.: um -25 bis -40 mm Hg). Lediglich bei K_5 beobachteten wir nach dem primären Blutdruckabfall einen leichten Anstieg, der jedoch langsamer und weniger ausgiebig als bei 45° Belastung erfolgte.

2) Frequenz:

Wir fanden bei 5 Tieren (K_1 - K_5) eine Beschleunigung der Pulsfrequenz, die bei K_1 und K_4 nur 2-8 Schläge/min, bei K_2 , K_3 und K_5 20-45 Schläge/min betrug und nach 20-40 min wieder abnahm. Lediglich bei K_6 sank die Frequenz schon beim Aufrichten um 18 Schläge/min ab, pendelte während des Versuches um diesen Wert und stieg erst nach Hinlegen des Tieres wieder auf die Ausgangslage an.

3) EKG (Tab. 6 und 7):

a) P-Zacke:

Bei 5 Tieren (K_2 - K_6) konnten wir ebenso wie bei orthostatischer Belastung um 45° keine Vergrößerung der P-Zacken feststellen. Die entsprechenden R-Zacken waren bei K_3 , K_5 , K_6 deutlich (um 0,13-0,27 mV), bei K_2 und K_4 nur leicht (um 0,03-0,07 mV) angestiegen. Lediglich bei K_1 registrierten wir bereits 10 min nach dem Aufrichten eine Vergrößerung von P in Abl. II und III um 0,03 mV. Die entsprechenden R-Zacken waren in Abl. II unverändert, in Abl. III um 0,07 mV erhöht.

b) ST-Strecke:

Die schon in Ruhe bei 4 Tieren (K_1 , K_2 , K_3 , K_6) vorhandene ST-Senkung von 0,05-0,07 mV in Abl. II und III nahm bei 3 Kaninchen (K_2 , K_3 , K_6) während orthostatischer Belastung um 0,02-0,05 mV zu, lediglich ein Tier (K_1) veränderte seinen Ruhewert nicht.

Die in Ruhe in der Isoelektrischen verlaufende ST-Strecke von K_4 senkte sich bereits 10 min nach Beginn der Orthostase um 0,05 mV in Abl. II und III.

Die bei K_5 in Ruhe bestehende ST-Anhebung um 0,05 mV in Abl. II und III flachte sich während des Versuches ab und erreichte die Isoelektrische.

c) R, T-Zacken :

Bei allen 6 Kaninchen kam es während der orthostatischen Belastung zu einer Abflachung der T-Zacke um 0,07-0,11 mV in Abl. II und III.

5 dieser Tiere (K_1, K_{3-6}) zeigten keine Veränderungen der R-Zacken in Abl. I, dagegen wurden die R-Zacken isoliert in Abl. II (K_4) oder in Abl. III (K_1) oder in beiden Ableitungen gemeinsam (K_3, K_5, K_6) um durchschnittlich 0,13 mV (0,03-0,27 mV) größer. Das 6. Kaninchen (K_2) wies zusätzlich zu der Erhöhung von R_{II+III} eine solche von R_I um 0,07 mV auf.

II. EFFORTIL

A) Die Wirkung von 1 Trpf = 0,5 mg/kg Effortil auf den Kreislauf des Kaninchens in Horizontallage.

1) Blutdruck (Tab. 1) :

Bei 5 von 6 Tieren (K_{2-6}) war bei der ersten Messung 10 min nach Gabe von Effortil der syst. Blutdruck um 6-16 mm Hg, der diast. Wert um 4-14 mm Hg angestiegen. Bei zwei dieser Tiere (K_2, K_6) wurde bis zum Aufrichten die gesteigerte syst. Blutdruckhöhe unverändert beibehalten, während der diast. Wert weiterhin leicht anstieg (um 2 und 9 mm Hg). Bei K_4 (Abb. 2) fanden wir nach 20 min eine syst. Drucksteigerung von 8 (Wert nach 10 min) auf 13 mm Hg über die Ruhelage und eine diast. Erhöhung von 14 auf 16 mm Hg; bei der Messung nach 30 min waren beide Drucke abgefallen, so daß sie nur noch bering über den Ausgangswerten lagen. Bei 2 Kaninchen (K_2, K_5) fiel bereits nach 20 min der syst. Druck gegenüber dem Wert nach 10 min um 10-12 mm Hg ab, dadurch wurde bei beiden Tieren die Ausgangslage vor Effortilgabe um 3 und 4 mm Hg unterschritten. Der diast. Wert stieg in diesen Fällen bei K_3 weiter um 7 mm Hg an, fiel bei K_5 bei der Messung nach 20 und 30 min jeweils um 5 mm Hg ab und lag so nach 30 min 2 mm Hg unter dem Ruhewert.

Bei einem Tier (K_1) bewirkte das Effortil dagegen von vornherein einen syst. Blutdruckabfall (nach 10 min um 7 mm Hg), der diast. Druck war dagegen gering erhöht (1-5 mm Hg).

2) Frequenz :

Bei allen 6 Kaninchen fiel die Frequenz 10 min nach Effortilgabe ab, die stärkste Erniedrigung der Pulszahl fanden wir nach 30 min (bei der Mehrzahl der Fälle um 13-15 Schläge/min, max. 31 Schläge/min bei K_5).

3) EKG :

Im EKG waren keine Veränderungen im Vergleich zum Ausgangs-EKG zu beobachten, insbesondere wurde die in Ruhe vorhandene ST-Senkung nicht beeinflusst.

B) Die Wirkung von 0,5 mg/kg Effortil auf den Kreislauf des orthostatisch belasteten Kaninchens (Aufrichtungswinkel 45°).

1) Blutdruck (Tab. 2) :

Bei einem Kaninchen (K_2) wurde der im Leerversuch beobachtete syst. und diast. Blutdruckabfall durch Effortil ganz verhindert. Der syst. Wert, der 30 min nach Gabe von Effortil um 16 mm Hg erhöht war, blieb auch nach Aufrichten des Tieres 40 min auf dieser Höhe und stieg danach bis zum Zurücklegen in die Horizontale nach 110 min weiterhin um 5 mm Hg an. Der diast. Druck, der durch Effortil in Ruhe ebenfalls einen Anstieg von 16 mm Hg gezeigt hatte, fiel bei orthostatischer Belastung in den ersten 10 min um 6 mm Hg ab, erreichte nach 30 min wieder seinen Ausgangswert und überstieg diesen bis zum Ende des Versuches um 6 mm Hg. Bei einem weiteren Kaninchen (K_4 , Abb. 2) beobachteten wir einen primären syst. und diast. Blutdruckabfall, der im Vergleich zu den Werten vor der orthostatischen Belastung syst. 11 mm Hg, diast. 8 mm Hg betrug, im Vergleich zu den Werten ohne Effortilbehandlung jedoch syst. nur um 8 mm Hg, diast. um 9 mm Hg abgefallen war (im Versuch ohne Medikament syst. und diast. Druckabfall um 30 mm Hg). 50 min nach dem Aufrichten stieg der syst. und diast. Druck wieder über die Ausgangslage an und erreichte 120 min nach Beginn der Orthostase seine höchsten Werte (Anstieg über die Ruhelage: syst. 15, diast. 12 mm Hg).

Bei 4 Kaninchen (K_1 , K_3 , K_5 , K_6) registrierten wir 10 min nach dem Aufrichten eine leichte syst. Druckerniedrigung von 0 bis -3 mm Hg im Vergleich zur Ausgangslage unter Effortil und um 3-10 mm Hg im Vergleich zur Ausgangslage ohne Medikament (Abfall im sog. Leerversuch : 22-35 mm Hg). Bei 3 dieser Kaninchen (K_1 , K_3 , K_5) stiegen nach 20 min die Druckwerte wieder leicht an und pendelten bei K_1 und K_5 um die Ruhelage, erreichten sie aber bei K_3 nicht mehr. Bei K_6 zeigte sich ein weiterer Druckabfall, der nach 50 min 20 mm Hg unter dem Ausgangswert lag; danach stieg der Blutdruck wieder an und erreichte gegen Ende des Versuches den Ausgangswert ohne Medikament.

Die diast. Werte von 3 Kaninchen (K_1 , K_3 , K_6), die nach Effortilgabe 5-9 mm über den Ausgangswert angestiegen waren, sanken bei orthostatischer Belastung um diese Werte wieder ab, erhöhten sich aber bei K_1 und K_6 nach 70-80 min gegen Ende des Versuches über die Ausgangslage, während K_3 einen weiteren diast. Druckabfall bis max. 12 mm Hg zeigte.

2) Frequenz :

Die Pulsfrequenz, die bei allen Tieren nach Effortilgabe in Horizontallage verlangsamt war, wurde bei 5 Kaninchen in Orthostase wieder beschleunigt (K_{1-3} , K_{5-6}); sie erreichte aber nur bei K_3 vorübergehend den Ausgangswert. In allen Fällen beobachteten wir 30 min nach Beginn der Belastung eine erneute Verlangsamung des Pulses, der nach 70-90 min gegen Ende des Versuches wieder beschleunigt wurde. Bei einem Tier (K_4 , Abb. 2) verlangsamte sich die Pulsfrequenz, die nach Effortilgabe um 6 Schläge/min abgefallen war, weiterhin um 8 Schläge/min und blieb während des ganzen Versuches auf dieser Höhe.

3) EKG (Tab. 4 und 5) :

a) P-Zacke :

Im Gegensatz zu den Leerversuchen, in denen die P-Zacke unverändert blieb, bemerkten wir nach Effortilgabe in Orthostase bei 4 Kaninchen (K_1 , K_2 , K_3 , K_5) eine Vergrößerung der P-Zacken-Amplitude um 0,03-0,07 mV, die bei K_2 und K_3 lediglich in einer Registrierung während der Versuchsdauer zu beobachten war. Bei K_1 , K_3 und K_5 betraf sie Abl. II und III, bei K_2 allein Abl. III. In allen Fällen war die Höhe der entsprechenden R-Zacken ebenfalls angestiegen. 2 Tiere zeigten keine Veränderungen von P (K_4 , K_6).

b) ST-Strecke :

Die in Ruhe bei 4 Tieren registrierte Senkung der ST-Strecke von 0,07 mV (K_1 , K_2 , K_3 , K_6) wurde mit Ausnahme von K_2 , das nach 30 min eine vorübergehende Senkung zeigte, nicht weiter verstärkt. Bei K_4 , das im Ruhe-EKG in Abl. II keine und in Abl. III nur eine sehr geringe ST-Senkung aufwies, blieb die ST-II-Strecke während orthostatischer Belastung in der Isoelektrischen, war jedoch in Abl. III etwas deutlicher gesenkt. Bei K_5 , dessen ST-Strecke in Ruhe 0,05 mV über die Isoelektrische angehoben war, senkte sich ST zur Isoelektrischen herab.

c) R-, T-Zacken :

5 Tiere wiesen keine Veränderungen der T-Zacken in Abl. II und III auf (K_{2-6}). Die R-Zacken stiegen teils isoliert in Abl. II (K_2) oder Abl. III (K_4) oder gemeinsam in beiden Ableitungen (K_{3-6}) um 0,02-0,2 mV an. R_I änderte seine Höhe nicht.

Lediglich bei K_1 fanden wir bei gleichbleibendem R_I eine Abflachung der T-Zacke in Abl. II um 0,06 mV und in Abl. III um 0,03 mV (entsprechende Werte aus dem Versuch ohne Medikament : Abl. II -0,08 mV, Abl. III -0,05 mV). Die R-Zacken in Abl. II und III waren 30 und 60 min nach dem Aufrichten um 0,06-0,13 mV erhöht, nach 90 min jedoch auf die Ausgangslage zurückgesunken.

C) Die Wirkung von 2 Trpf = 2 mg/kg Effortil auf den Kreislauf des Kaninchens in Horizontallage.

1) Blutdruck (Tab. 1) :

Im Gegensatz zu der niedrigen Dosis von 1 Trpf/kg zeigte sich bei der Gabe von 2 Trpf/kg lediglich bei 3 Tieren (K_2 , K_5 , K_6) eine syst. Blutdruckerhöhung. Bei K_2 und K_5 (Abb. 3) waren nach 30 min der syst. Wert um 13 und 15 mm Hg, der diast. Druck um 12 und 28 mm Hg angestiegen, während bei K_6 der nach 10 und 20 min nur gering erhöhte syst. Druck (1 mm Hg) nach 30 min 5 mm Hg unter die Ausgangslage absank. Den diast. Blutdruck fanden wir bei diesem Tier nach 10, 20 und 30 min gering erniedrigt (5 mm Hg).

Bei einem Kaninchen (K_4) zeigte der syst. Blutdruck während 20 min keine Veränderungen, nach 30 min einen leichten Abfall um 4 mm Hg. Der diast. Wert, der bei der zweiten Messung um 7 mm Hg angestiegen war, lag nach 30 min nur noch 4 mm über dem Ausgangswert.

Einen syst. und diast. Blutdruckabfall beobachteten wir bei 2 Tieren (K_1 , K_3), der 30 min nach Effortilgabe syst. 8 und 13 mm Hg, diast. 7 und 14 mm Hg betrug. Beide Kaninchen hatten auch bei der kleinen Dosis von 1 Trpf/kg eine syst. Druckerniedrigung von 5 und 3 mm Hg gezeigt, während der diast. Wert in der ersten Versuchsreihe angestiegen war.

2) Frequenz :

Eine Verminderung der Pulsfrequenz registrierten wir bei 4 Tieren (K_1 , K_3 , K_5 , K_6). Während bei K_1 , K_3 und K_6 die Pulsverlangsamung schon nach 10 min eintrat und nach 30 min ihren höchsten Wert erreichte (-18, -40, -9 Schläge/min), stieg die Pulszahl bei K_5 in den ersten 10 min um 22 Schläge/min an, fiel danach jedoch wieder ab und lag nach 30 min 5 Schläge/min unter der Ausgangsfrequenz.

2 Tiere (K_2 , K_4) wiesen nach 30 min einen Anstieg der Frequenz um 27 und 18 Schläge/min auf.

3) EKG :

Im EKG zeigten sich nach Effortil keine Veränderungen, insbesondere wurde die ST-Senkung des Ruhe-EKG nicht beeinflusst.

D) Die Wirkung von 1 mg/kg Effortil auf den Kreislauf des orthostatisch belasteten Kaninchens (Aufrichtungswinkel 60°).

1) Blutdruck (Tab. 3) :

Ein Tier (K_5 , Abb. 3), dessen Blutdruck 30 min nach Effortilgabe syst. 15 mm Hg und diast. 28 mm Hg über die Ausgangslage angestiegen war, zeigte bei orthostatischer Belastung einen leichten syst. und diast. Blutdruckabfall (syst. -7, diast. -5 mm Hg im Vergleich zur Ausgangslage unter Effortil). Die Blutdruckwerte waren gegenüber dem Ausgangswert vor Effortilgabe 60 min lang erhöht. Danach fiel der syst. Druck bis max. 12 mm Hg unter den Ausgangswert, während ihn der diast. Druck bis zur Beendigung des Versuches nicht erreichte.

Bei K_2 , dessen Ruheblutdruck durch Effortil syst. um 23 mm Hg, diast. um 12 mm Hg erhöht worden war, beobachteten wir 20 min nach Aufrichten des Tieres einen Abfall um den gleichen Wert. Während des ganzen Versuches pendelte syst. und diast. Druck um die Ausgangslage vor Effortilbehandlung.

Bei Kaninchen (K_1 , K_3 , K_4 , K_6) trat in orthostatischer Belastung ein syst. und diast. Blutdruckabfall unter die Ruhelage ein. Bei allen Tieren waren die syst. Werte nach Effortilgabe erniedrigt, ebenso der diast. Blutdruck mit Ausnahme von K_4 (diast. Erhöhung von 4 mm Hg). Der Blutdruck fiel jedoch nach dem Aufrichten sehr viel langsamer als im Kontrollversuch ohne Effortil ab und lag mit Ausnahme von K_4 deutlich über den jeweiligen Vergleichswerten des Leerversuches.

2) Frequenz :

Wir registrierten bei 5 Tieren (K_{1-5}) einen Anstieg der Pulsfrequenz im Vergleich zur Ausgangslage unter Effortil, der seinen ersten Gipfel nach 10 min erreicht hatte und bei K_2 , K_3 und K_5 22-30 Schläge/min, bei K_1 und K_4 5 Schläge/min betrug. Die darauf folgende Pulsverlangsamung in allen Versuchen ging bei K_1 , K_2 , K_3 , K_5 in einen erneuten Anstieg über, der jedoch geringer war als der erste (K_1 , K_3 5 Schläge/min, K_2 , K_5 10-15 Schläge/min). Lediglich bei K_4 sank nach der anfänglichen Pulsbeschleunigung die Frequenz bis zum Ende des Versuches ab.

Ein Kaninchen (K_6) zeigte erst nach einem primären Absinken des Pulsschlages um 5 Schläge/min eine nach 30 min beginnende und bis zum Ende des Versuches fortschreitende Erhöhung der Frequenz, die nach 40 min den Effortil-ausgangswert und nach 100 min den anfänglichen Ruhewert ohne Effortil erreicht hatte und diesen bei Abbruch des Versuches um 20 Schläge/min überstieg.

3) EKG (Tab. 6 und 7) :

a) P-Zacken :

Im Gegensatz zu den Leerversuchen stieg bei allen Tieren die Höhe der P-Zacken in Abl. II und III um 0,03-0,08 mV an. Die entsprechenden R-Zacken waren bei 3 Kaninchen (K_{4-6}) in Abl. II und III ebenfalls erhöht, bei den 3 restlichen Tieren (K_{1-3}) in beiden Ableitungen unverändert.

b) ST-Strecke :

Die bereits in Ruhe bei 5 Tieren (K_1, K_2, K_3, K_4, K_6) beobachtete Senkung von ST in Abl. II und III verstärkte sich nur bei K_4 in Abl. II geringfügig, in allen anderen Fällen nahm sie nicht zu. Die in Ruhe bei K_5 vorhandene ST-Anhebung (0,05 mV) flachte sich während der Orthostase ab und erreichte am Ende des Versuches die Isoelektrische.

c) R-, T-Zacken :

Wir beobachteten bei allen Tieren eine leichte Abflachung von T in Abl. II und III, die durchschnittlich 0,02 mV (0,01-0,05 mV) betrug (im Versuch ohne Effortil dagegen 0,05-0,11 mV). Bei 2 der 6 Kaninchen (K_5, K_6) waren bei unverändertem R_I die R-Zacken in Abl. II und III erhöht (0,07-0,18 mV), bei einem Tier zusätzlich auch R_I um 0,23 mV angestiegen (K_4). Die restlichen 3 Kaninchen (K_{1-3}) wiesen keine Veränderungen von R in allen 3 Abl. auf.

E) Zusammenfassend stellen wir fest, daß die orthostatisch ausgelösten Kreislaufveränderungen bei einem Aufrichtungswinkel von 45° durch Effortil verhindert werden konnten, bei 60° in 2 Fällen ebenfalls ausgeblieben und bei den übrigen 4 Kaninchen verzögert und stark abgeschwächt auftraten.

III. NOVADRAL

A) Die Wirkung von 1 Trpf/kg = 0,3 mg Novadral auf den Kreislauf des Kaninchens in Horizontallage.

1) Blutdruck (Tab. 1) :

Bei 5 Tieren (K_{2-6}) registrierten wir eine leichte syst. und diast. Drucksteigerung, die nur bei K_2 10 mm Hg überschritt (syst. 15, diast. 12 mm Hg) und bei den übrigen Kaninchen syst. zwischen 1 und 9 mm Hg, diast. zwischen 1 und 8 mm Hg lag.

Lediglich bei K_1 war 30 min nach Novadralgabe der syst. Blutdruck um 5 mm Hg abgefallen, der diast. Wert dagegen um 5 mm Hg erhöht.

2) Pulsfrequenz :

5 Kaninchen (K_1 , K_{3-6}) zeigten einen Frequenzabfall, der bei K_1 , K_4 und K_5 bereits 10 min nach Novadralgabe eintrat und nach 30 min seine tiefsten Werte erreichte (Abnahme um 22-47 Schläge/min). Bei K_3 und K_6 sank die Frequenz erst 10 und 20 min nach Novadralgabe um 6-7 Schläge/min ab. Lediglich bei K_2 registrierten wir 10 min nach Einnahme des Medikamentes eine Pulsbeschleunigung um 34 Schläge/min, die bis zum Aufrichten des Tieres in dieser Höhe erhalten blieb.

3) EKG :

Im EKG fanden sich keine Veränderungen nach Novadralgabe.

B) Die Wirkung von 0,3 mg/kg Novadral auf den Kreislauf des orthostatisch belasteten Kaninchens (Aufrichtungswinkel 45°).

1) Blutdruck (Tab. 2) :

Bei 3 Tieren (K_3 , K_4 , K_5) sank der syst. Blutdruck, der 30 min nach Novadralgabe 5-9 mm Hg über den Ausgangswert angestiegen war, beim Aufrichten nur so gering ab (2-3 mm Hg), daß die Ruhelage nicht erreicht wurde; ebenso verhielt sich der diast. Druck, der vor dem Aufrichten nach Novadralgabe 1-9 mm Hg über dem Ruhewert lag und in Orthostase nur um 4-7 mm Hg absank bzw. bei K_4 um 2 mm Hg anstieg. Bei K_4 (Abb. 4) befand sich der syst. und diast. Blutdruck während des ganzen Versuches über der Ruhelage. Bei K_3 dagegen sank der syst. Druck nach 20 min, bei K_5 nach 50 min um 5-4 mm Hg unter den Ruhewert ab; die diast. Werte blieben bis zu Versuchsende erhöht. Ein geringer syst. Blutdruckabfall um 3-5 mm Hg unter die Ruhelage trat bei 2 Tieren (K_1 , K_2) bereits 10 min nach dem Aufrichten ein. In beiden Fällen stiegen die syst. Werte danach wieder an, pendelten bei K_2 um die Ruhelage und lagen bei K_1 60 min nach dem Aufstellen des Tieres über dieser (max. 7 mm Hg). Der diast. Druck stieg bei K_1 während des ganzen Versuches langsam an und erreichte maximal eine Steigerung von 19 mm Hg dagegen überstiegen die diast. Werte von K_2 den Ruhewert gering.

Lediglich ein Kaninchen (K_6) zeigte einen anfänglichen syst. und diast. Blutdruckabfall, der 20 min nach dem Aufrichten seine tiefsten Werte erreichte (syst. Abfall um 15 mm Hg, diast. um 14 mm Hg), darauf folgte eine syst. und diast. Blutdrucksteigerung, so daß nach 50 min der Blutdruck nur noch 5 mm Hg unter den Ruhewerten lag.

2) Frequenz :

Bei 5 Kaninchen (K_1 , K_3 , K_4 , K_5 , K_6), deren Frequenz durch Novadral in Ruhe um bis max. 47 Schläge/min abgesunken war, fanden wir beim Aufrich-

ten der Tiere eine Beschleunigung der Frequenz, die aber lediglich bei K_1 bereits nach 10 min die Ausgangslage überschritt und sie bei K_3 nach 40 min, bei K_6 nach 90 min erreichte. Der Frequenzanstieg betrug bei Tieren, die nach Novadral in Ruhe eine starke Verlangsamung gezeigt hatten (22-47 Schläge/min), 15-28 Schläge/min, bei Kaninchen mit nur geringem vorherigem Frequenzabfall (6 Schläge/min) 2-6 Schläge/min.

Ein Tier (K_2), dessen Frequenz durch Novadral in Horizontallage um 34 Schläge/min beschleunigt worden war, wies nach 10 min orthostatischer Belastung einen vorübergehenden Anstieg um 5 Schläge/min und nach 60 min eine Pulsverlangsamung um 4 Schläge/min auf.

3) EKG (Tab. 4 und 5) :

a) P-Zacke :

Eine Erhöhung der P-Zacke, die 0,02-0,07 mV betrug und bei K_2 und K_6 lediglich Abl. III, bei K_1 und K_{4-5} Abl. II und III betraf, beobachteten wir bei 5 Tieren (K_1 , K_2 , K_4 , K_5 , K_6). Bei 4 dieser Kaninchen waren gleichzeitig die R-Zacken in den entsprechenden Ableitungen angestiegen, bei K_1 jedoch um 0,07 mV abgefallen.

K_3 zeigte keine Veränderungen von P.

b) ST-Strecke :

Die ST-Senkung, die bereits in Ruhe bei 5 Tieren zu beobachten war und 0,05-0,07 mV betrug, verstärkte sich nur bei 2 Kaninchen (K_1 , K_2) ganz geringfügig in Abl. III. Eine ST-Anhebung um 0,05 mV in Abl. II und III (K_5) wurde während der orthostatischen Belastung ausgeglichen.

c) R-, T-Zacken :

Eine während des Versuches unveränderte T-Zacke beobachteten wir bei 2 Tieren (K_5 , K_6). In beiden Fällen war R in Abl. II und III um 0,07-0,2 mV höher geworden, in Abl. I gleichgeblieben.

Bei den restlichen 4 Tieren (K_{1-4}) war T durchschnittlich um 0,02 (max. 0,05) mV abgeflacht, bei 2 Tieren jedoch lediglich in einer Abl. (II). Zugleich waren die R-Zacken bei einem Kaninchen (K_3) um 0,06-0,2 mV in Abl. II und III höher geworden, bei K_4 unverändert geblieben und bei den restlichen beiden Versuchstieren (K_1 , K_2) um 0,07 mV kleiner geworden.

C) Die Wirkung höherer Dosen von Novadral auf den Kreislauf des Kaninchens in Horizontallage.

In einer ersten Versuchsreihe erhielten 2 Kaninchen 1 Trpf = 0,3 mg/kg Novadral, 2 Tiere 2 Trpf = 0,6 mg/kg; da im späteren Orthostaseversuch

auf einen Aufrichtungswinkel von 60° der Blutdruckabfall mit dieser Dosis nicht völlig verhindert werden konnte, wiederholten wir die Versuche mit einer Dosis von 6 Trpf/kg = 1,8 mg. Lediglich K_3 erhielt statt 6 4 Trpf/kg Novadral. K_6 wurde nur mit der hohen Novadralmenge von 6 Trpf/kg untersucht.

1 Trpf = 0,3 mg/kg (Tab. 1) :

K_2 und K_3 zeigten die gleiche Wirkung auf Blutdruck, Frequenz und EKG wie in den Versuchen, die unter III A) ausgeführt sind.

2 Trpf ; 0,6 mg/kg (Tab. 1) :

Diese Untersuchungen fanden an K_2 und K_4 statt. Die Wirkung der doppelten Novadraldosis unterschied sich nicht wesentlich von der einfachen. K_4 zeigte einen leichten syst. und diast. Blutdruckanstieg (syst. um 5 mm Hg, diast. um 6 mm Hg), der die Wirkung der kleinen Novadraldosis nicht überschritt. Der syst. Blutdruckabfall von K_1 , der schon in der ersten Versuchsserie zu beobachten war (5 mm Hg), erreichte hier bereits nach 10 min seinen tiefsten Wert (9 mm Hg). Im Gegensatz zu der kleinen Novadraldosis bewirkte die doppelte Menge ein angedeutetes Absinken des diast. Druckes (3 mm Hg).

Frequenz :

Wir fanden bei beiden Tieren eine Abnahme der Pulsfrequenz um 19-27 Schläge/min; bei K_1 entsprachen die Ergebnisse denen der kleineren Novadralmenge, bei K_4 unterschritten sie diese.

Im EKG waren keine Veränderungen im Vergleich zur Ausgangslage zu beobachten.

4 Trpf = 1,2 mg/kg :

Diese Dosis wurde nur bei K_3 benutzt. Die Blutdruckveränderungen entsprachen den Versuchsergebnissen der kleineren Novadraldosis von 0,3 mg/kg. Nach einem vorübergehenden syst. Druckanstieg von 1 mm Hg sanken die Werte 30 min nach Gabe des Medikamentes um 3 mm Hg unter die Ausgangslage, der diast. Druck stieg um 7 mm Hg an.

Im EKG waren keine Veränderungen zu beobachten.

Lediglich die Verlangsamung des Pulses, die nach 30 min 24 Schläge/min betrug, übertraf die Ergebnisse der vorausgehenden Versuchsserie.

6 Trpf = 1,8 mg/kg :

Es wurden 5 Tiere untersucht (K_1 , K_2 , K_4 , K_5 , K_6).

1) Blutdruck :

Wir beobachteten bei 3 Tieren (K_{4-6}) eine syst. Blutdruckerhöhung von 1-14 mm Hg, die keinen auffallenden Unterschied zu den Werten der ersten Serien erkennen ließ. Dagegen stieg der diast. Druck bei der hohen Dosierung stärker an (7-14 mm Hg) als in den vorangehenden Versuchen.

Bei 2 Kaninchen (K_1, K_2) fielen syst. und diast. Blutdruck deutlich ab (syst.: 14-22 mm Hg, diast.: 7-15 mm Hg). Während K_1 in den beiden ersten Versuchen mit 0, 3 und 0, 6 mg/kg Novadral ebenfalls eine wenn auch weniger ausgeprägte syst. und diast. Drucksenkung gezeigt hatte, hatte die geringere Novadraldosis bei K_2 die syst. und diast. Werte bei allerdings höherer Ausgangslage ansteigen lassen.

2) Frequenz :

Bei 4 Tieren (K_1, K_2, K_5, K_6) trat eine Abnahme der Pulsfrequenz um 4-16 Schläge/min ein, die bei K_1 und K_2 nicht wesentlich stärker ausgeprägt war als in den Versuchen mit niedrigerer Novadraldosis, bei K_3 und K_5 jedoch sehr viel stärker hervortrat. Bei K_2 , das in den ersten Versuchen eine Frequenzbeschleunigung um 34 und 38 Schläge/min gezeigt hatte, sank bei der höheren Novadraldosis in den ersten 10 min die Frequenz um 5 Schläge/min ab, stieg jedoch danach auf den Ausgangswert an.

Ein Kaninchen (K_4) zeigte nach 10 min eine vorübergehende Beschleunigung der Frequenz um 9 Schläge/min, nach 20 und 30 min hingegen eine gegenüber der Ausgangslage nicht veränderte Pulszahl.

3) EKG :

Am EKG fanden wir keine Veränderungen nach Novadralgabe. Die ST-Senkung wurde nicht beeinflusst.

D) Die Wirkung verschiedener Dosen von Novadral auf den Kreislauf des orthostatisch belasteten Kaninchens (Aufrichtungswinkel 60°).

1 Trpf = 0, 3 mg/kg (K_2, K_3)

1) Blutdruck (Tab. 3) :

Beide Kaninchen zeigten 10 min nach Aufrichten einen syst. Blutdruckabfall, der bei K_2 4 mm Hg (ohne Novadral 23 mm Hg), bei K_3 22 mm Hg (ohne Novadral 43 mm Hg) betrug und nach 40-60 min seine tiefsten Werte erreichte (K_2 nach 60 min 26 mm Hg, ohne Novadral nach 40 min 39 mm Hg; K_3 32 mm Hg, ohne Novadral 58 mm Hg).

Trotz des darauf folgenden Druckanstiegs lagen die Werte am Ende des Versuches nach 110-115 min 6 und 18 mm Hg unter der Ausgangslage. Der Ab-

fall des diast. Druckes erfolgte weniger steil und ausgiebig (K_2 nach 10 min 2 mm Hg, nach 60 min 15 mm Hg; K_3 nach 10 min 5 mm Hg, nach 40 min 17 mm Hg).

2) Frequenz :

K_2 , dessen Frequenz nach Novadralgabe um 38 Schläge/min angestiegen war, zeigte nach dem Aufrichten eine Pulsverlangsamung, die in ihrem tiefsten Wert 12 Schläge/min über der Ausgangsfrequenz und 26 Schläge/min unter den Werten nach Novadralgabe lag.

Dagegen trat bei K_3 , dessen Frequenz nach Novadral um 12 Schläge/min abgesunken war, in Orthostase eine Pulsbeschleunigung ein, deren Gipfel nach 30 min mit 33 Schlägen/min über der Ausgangslage erreicht war. Darauf ging die Frequenz bis auf die Ruhewerte zurück.

3) EKG (Tab. 6 und 7) :

a) P-Zacke :

Die P-Zacke stieg bei beiden Tieren um 0,03-0,04 mV in Abl. II und III an, die entsprechenden R-Zacken waren bei K_2 unverändert, bei K_3 um 0,13-0,2 mV erhöht.

b) ST-Strecke :

Die ST-Senkung, die schon in Ruhe 0,07 mV betragen hatte, wurde durch die orthostatische Belastung nicht verstärkt. Bei K_2 war sogar in Abl. III eine ST-Anhebung bis zur Isoelektrischen zu beobachten.

c) R-, T-Zacken :

Eine T-Abflachung während der Orthostase konnte bei K_2 völlig verhindert werden; die R-Zacken dieses Tieres änderten während des ganzen Versuches ihre Höhe nicht.

K_3 dagegen zeigte eine T-Senkung von 0,04 mV in Abl. II und von 0,03 mV in Abl. III, R_{II+III} stiegen um 0,13-0,2 mV an, während R_I seinen Anfangswert beibehielt.

2 Trpf = 0,6 mg/kg (K_1 , K_4) :

1) Blutdruck (Tab. 3) :

In beiden Fällen sank der syst. und diast. Druck 20-40 min nach Aufrichten der Tiere ab, jedoch weniger steil und ausgiebig als in den Leerversuchen (K_1 syst. 12 mm, diast. 15 mm, ohne Novadral syst. 25 mm, diast. 14 mm Hg nach 20 min; K_4 nach 30 min syst. 10 mm, diast. 5 mm Hg, ohne Novadral 52 mm Hg, diast. 46 mm Hg). Nach dieser Zeit konnte ein weiterer Blutdruckabfall nicht verhindert werden, erreichte jedoch bei K_1 nicht die tiefsten Werte des Leerversuches (max. Abfall syst. 30 mm, ohne Novadral

47 mm, diast. 18 mm, ohne Novadral 33 mm Hg), während die niedrigsten syst. Blutdruckwerte von K_4 nur 2 mm Hg über den Kontrollwerten lagen (syst. Abfall 40 mm, ohne Novadral 42 mm, diast. 36 mm, ohne Novadral 44 mm Hg).

2) Frequenz :

Die Pulsfrequenz, die bei beiden Tieren nach Novadral um 18-19 Schläge/min abgesunken war, änderte sich bei K_1 bis 30 min nach dem Aufrichten nicht und fiel danach bis max. 17 Schläge/min unter die Novadralausgangslage ab. Bei K_4 trat nach 50 min orthostatischer Belastung eine Beschleunigung von max. 48 Schlägen/min im Vergleich zu den in horizontaler Lage gewonnenen Werten nach Novadralgabe ein; danach fiel die Pulszahl ab und lag bei Beendigung des Versuches zwischen den Ruhewerten und der Novadralausgangslage. In beiden Fällen trat die Verlangsamung zum Zeitpunkt des starken Blutdruckabfalls ein.

3) EKG (Tab. 6 und 7) :

a) P-Zacke :

Bei beiden Tieren stieg die P-Zacke in Orthostase um 0,03-0,06 mV; ebenso nahm die Höhe der dazugehörigen R-Zacken um 0,13-0,2 mV zu.

b) ST-Strecke :

Die ST-Senkung, die wir bei K_1 in Ruhe registrierten (0,07 mV), wurde 40 min nach dem Aufrichten um 0,02 mV in Abl. II und III verringert. Bei K_4 dagegen senkte sich die ST-Strecke, die in Ruhe in der Isoelektrischen verlaufen war, in Abl. II und III um 0,03 mV (ohne Novadral 0,05-0,07 mV).

c) R-, T-Zacken :

Bei beiden Kaninchen trat bereits 10 min nach dem Aufrichten eine T-Abflachung ein, die 0,03-0,05 mV betrug (ohne Novadral 0,07-0,1 mV). Die R-Zacken in Abl. I waren um 0,08-0,1 mV kleiner, in Abl. II und III um 0,14-0,2 mV größer geworden.

4 Trpf = 1,2 mg/kg (K_3) :

1) Blutdruck (Tab. 3) :

Der syst. und diast. Blutdruckabfall in Orthostase konnte durch Novadral nicht verhindert werden, lag jedoch allgemein auch in den tiefsten Werten syst. 17 mm, diast. 16 mm Hg über den Ergebnissen des Leerversuches.

2) Frequenz :

Die Frequenz, die nach Novadral um 23 Schläge/min abgesunken war, wurde durch die orthostatische Belastung um 17 Schläge/min erhöht, fiel jedoch gegen Ende des Versuches erneut um 7 Schläge/min ab.

3) EKG (Tab. 6 und 7) :

Die P-Zacke stieg in Abl. II und III um 0,03 mV an, die St-Senkung von 0,07 mV verstärkte sich in Orthostase nicht weiter. Dagegen trat eine geringe T-Abflachung von 0,01 mV in Abl. II nach 20 min und von 0,02 mV in Abl. III nach 40 min auf. R_1 war im Vergleich zu der Ausgangslage unverändert, R_{II+III} um 0,06-0,2 mV erhöht.

6 Trpf = 1,8 mg/kg (K_1 , K_2 , K_4 , K_5 , K_6) :

1) Blutdruck (Tab. 3) :

Eine nur geringe initiale Senkung des syst. Blutdrucks beobachteten wir bei K_5 (Abb. 5) und K_6 (8-17 mm Hg, ohne Novadral 26-45 mm Hg), auf die eine Blutdruckerhöhung folgte. K_5 überstieg bereits nach 20 min seinen syst. Ruhewert um 2 mm Hg, K_6 erreichte ihn nach 80 min. Der diast. Druck, der bei beiden Tieren um 8 und 15 mm Hg angestiegen war, lag 10 min nach dem Aufrichten bei K_5 noch 1 mm Hg über der Ausgangslage, bei K_6 war er 3 mm Hg darunter abgesunken. Im Verlauf des Versuches blieb er bei K_5 unverändert und stieg bei K_6 bis 8 mm über den Ruhewert an.

Wir fanden bei K_1 , K_2 und K_4 eine stärker ausgeprägte Blutdrucksenkung (10 min nach dem Aufrichten syst. 13-17 mm Hg, diast. 7-17 mm Hg), die jedoch deutlich von dem zu gleichen Zeitpunkten registrierten Druckabfall der Leerversuche übertroffen wurde. Die tiefsten Werte, die im Verlaufe einer weiteren syst. und diast. Druckerniedrigung erreicht wurden, lagen in allen Fällen über den Vergleichsmessungen der Leerversuche.

2) Frequenz :

4 Tiere, deren Frequenz nach Novadralgabe bis max. 45 Schläge/min abgenommen hatte, zeigten nach dem Aufrichten eine bis zum Ende des Versuches zunehmende Pulsbeschleunigung von durchschnittlich 26 Schlägen/min (max. bei K_5 43 Schläge/min) im Vergleich zur Ausgangslage unter Novadral.

Lediglich K_4 , das nach Novadral nach vorübergehender Frequenzsteigerung vor Beginn der orthostatischen Belastung eine gegenüber der Ausgangslage unveränderte Pulszahl aufwies, zeigte eine nach 30 min beginnende Frequenzverlangsamung, die max. am Ende des Versuches ansgeprägt war (22 Schläge/min).

3) EKG (Tab. 6 und 7) :

a) P-Zacke :

Die P-Zacken waren bei allen Tieren in Abl. II und III um 0,03-0,07 mV erhöht. Die Amplitudenzunahme war bei K_1 bereits 10 min nach dem Auf-

richten zu beobachten, bei K_6 trat sie nach 40, bei K_2 nach 50, bei K_4 nach 60 und bei K_5 nach 90 min auf. Die zugehörigen R-Zacken waren bei 3 Tieren (K_{4-6}) ebenfalls größer geworden (0,13-0,2 mV), bei einem Tier unverändert geblieben (K_2) und bei K_1 in Abl. II um 0,14 mV kleiner geworden.

b) ST-Strecke :

Die bei 4 Tieren (K_1, K_2, K_4, K_6) in Ruhe registrierte ST-Senkung in Abl. II und III änderte sich bei K_2 in Orthostase nicht, bei K_6 stieg die ST-Senkung um 0,02 mV in beiden Ableitungen an; dagegen zeige K_1 in Abl. II und III und K_4 in Abl. II eine weitere Senkung um 0,03 mV unter die Ausgangswerte.

c) R-, T-Zacken :

Bei 3 Tieren (K_2, K_3, K_6) konnte die im Leerversuch beobachtete T-Abflachung von 0,08-0,1 mV durch Novadral völlig verhindert werden, bei einem weiteren Tier (K_4) blieb sie in Abl. II aus, zeigte sich jedoch in Abl. III 60 min nach Beginn der Orthostase (0,03 mV). Bei 2 dieser 4 Kaninchen (K_4, K_6) wurden die R-Zacken, die in Ruhe 0,3 und 0,18 mV betragen hatten, beim Aufrichten um 0,1 und 0,08 mV kleiner, R_{II+III} dagegen um 0,17-0,2 mV größer. Bei K_5 wurden lediglich R_{II+III} höher (0,2 mV), bei K_2 blieben alle R-Zacken während des ganzen Versuches unverändert.

Allein K_1 zeigte eine stärkere Abflachung von 0,06 mV in Abl. II und von 0,03 mV in Abl. III. Die R-Zacken in Abl. I und II flachten sich mit Beginn der Orthostase, ab, R_{III} wurde 90 min nach dem Aufrichten um 0,07 mV größer.

E) Zusammenfassend stellen wir fest, daß bei allen Tieren bei orthostatischer Belastung von 45° durch 1 Trpf = 0,3 mg/kg Novadral der Blutdruckabfall und die Abflachung der T-Zacke im EKG verhindert werden konnten. Bei einem Aufrichtungswinkel von 60° traten die Kreislaufveränderungen nach Novadralgabe wesentlich später und in kleinerem Ausmaß als im Leerversuch ein. Eine Erhöhung der Dosis über 2 Trpf = 0,6 mg/kg zeigte nur in einem Fall eine deutlich bessere Wirkung.

IV. PERIPHERIN

A) Die Wirkung von 0,5 Trpf/kg Peripherin⁺⁾ auf den Kreislauf des Kaninchens in Horizontallage.

1) Blutdruck (Tab. 1) :

Die Untersuchungen mit Peripherin beschränkten sich auf 5 Kaninchen, da K_1 zu Beginn dieser Versuchsreihe an unbekannter Ursache starb.

Bei allen 5 Tieren (K_{2-6}) stieg nach Gabe von Peripherin der syst. Blutdruck an. 3 Tiere zeigten bereits 10 min nach Einnahme des Medikamentes eine Steigerung um 5-6 mm Hg (K_2 , K_3 , K_6), die sich nach 30 min bei K_2 auf 21 mm Hg, bei K_6 auf 10 mm Hg erhöht hatte. Dagegen fiel der syst. Druck von K_3 nach 30 min 10 mm Hg unter den Ausgangswert ab.

Bei den beiden Kaninchen K_4 und K_5 trat die syst. Blutdruckerhöhung (5 mm Hg) erst 20 min nach Gabe von Peripherin ein; während dieser Wert bei K_4 unverändert erhalten blieb, sank der syst. Blutdruck bei K_5 nach 30 min 3 mm Hg unter die Ausgangslage ab.

Der diast. Blutdruck war 30 min nach Peripheringabe bei allen Tieren erhöht. Die Steigerung betrug bei einem Kaninchen (K_3) 4 mm Hg, bei 3 Tieren (K_4 , K_5 , K_6) 8-15 mm Hg und bei K_2 30 mm Hg.

2) Frequenz :

Wir registrierten bei einem Tier eine Pulsbeschleunigung (K_2), die nach 30 min 29 Schläge/min betrug. Eine nur ganz geringe Veränderung zeigten K_4 und K_6 ; die Pulszahl lag nach 30 min 2 Schläge/min über (K_6) bzw. unter (K_4) dem Ausgangswert. Bei 2 Kaninchen fiel die Frequenz 30 min nach Gabe des Medikamentes um 23 und 36 Schläge/min ab (K_3 , K_5).

3) EKG :

Bei einem Kaninchen (K_4) war eine zunächst bestehende ST-Senkung von 0,05 mV in Abl. III 30 min nach Peripheringabe nicht mehr zu beobachten.

B) Die Wirkung von 0,5 Trpf/kg Peripherin auf den Kreislauf des orthostatisch belasteten Kaninchens (Aufrichtungswinkel 45°).

1) Blutdruck (Tab. 2) :

Wir beobachteten bei 3 von 5 Tieren (K_2 , K_4 , K_6) während der orthostatischen Belastung eine Erhöhung des syst. und diast. Druckes über die Aus-

+) Genaue Zusammensetzung von 1 Trpf Peripherin: 4,3 mg Theophyllin-Ephedrin + 8,4 mg Oxyäthyl-Theophyllin.

gangslage; diese wurde maximal von den syst. Werten um 7 (K_2), 5 (K_4) und 17 (K_6) mm Hg überschritten, vom diast. Blutdruck um 27 (K_2), 20 (K_4) und 17 (K_6) mm Hg. Lediglich bei den Messungen 30 und 40 min nach dem Aufrichten war der syst. Druck bei K_4 5 mm Hg unter die Ruhelage erniedrigt (Abb. 6). In allen drei Fällen hatte Peripherin den syst. und diast. Ruheblutdruck gesteigert.

Zwei Kaninchen (K_3 , K_5), deren syst. Ruheblutdruck durch Peripheringabe nach vorübergehender Erhöhung um 3-10 mm Hg abgefallen war, zeigten bis 50 min nach Beginn der orthostatischen Belastung eine leichte Erniedrigung der syst. Blutdruckwerte um 5 mm Hg unter die Ruhelage unter Peripherin. Bei K_5 war der diast. Druck im Vergleich zu den Ruhewerten nach Peripherinbehandlung unverändert und 9 mm Hg über die Ausgangslage vor Peripheringabe angehoben, bei K_3 um 14 mm Hg unter die Ruhewerte nach Peripheringabe und 10 mm Hg unter die Ruhelage vor Peripherinmedikation gesenkt. 60 min nach dem Aufrichten der Tiere fiel der syst. Blutdruck 20 (K_3) und 12 (K_5) mm Hg unter die Peripherin-Ausgangslage ab (LV : K_3 45 mm Hg, K_5 27 mm Hg), der diast. Wert änderte sich nicht mehr wesentlich.

2) Frequenz :

Wir beobachteten bei allen Kaninchen eine Frequenzbeschleunigung, die bei K_2 , K_3 , K_6 bereits bei der ersten Messung nach dem Aufstellen der Tiere, bei K_5 nach 20 min und bei K_4 erst nach 60 min eintrat. Besonders deutlich war die Frequenzerhöhung (um 21-27 Schläge/min) bei K_2 , K_3 , K_5 ausgeprägt. Die Pulszahl von K_3 und K_5 war nach Peripheringabe in Ruhe im Vergleich zu den Ausgangswerten um 20 (K_3) und 35 (K_5) Schläge/min abgesunken, jedoch wurde die Ausgangslage durch die Beschleunigung in Orthostase wieder erreicht. Die durch Peripherin um 39 Schläge/min erhöhte Ruhefrequenz von K_2 stieg bei orthostatischer Belastung weiterhin um 27 Schläge/min an. Bei allen 3 Tieren trat gegen Ende des Versuches eine Pulsverlangsamung ein. Die beiden restlichen Kaninchen (K_4 , K_5), deren Ausgangswert nach Peripherin im Vergleich zum Ruhewert ohne Peripherin kaum verändert war, zeigten auch nach dem Aufrichten nur geringe Frequenzschwankungen. Bei K_4 fanden wir nach einer über 50 min andauernden Frequenzsenkung um 7 Schläge/min einen Anstieg um 3 Schläge/min, während die Pulszahl von K_6 nach einer vorübergehenden Erhöhung um 7 Schläge/min um die Ausgangslage pendelte.

3) EKG (Tab. 4 und 5) :

a) P-Zacken :

Mit Ausnahme von K_3 , dessen P-Zacken in Orthostase unverändert blieben,

erhöhte sich bei den restlichen 4 Tieren P um 0,03-0,06 mV in Abl. II und III. Eine deutliche Vergrößerung der entsprechenden R-Zacken konnten wir jedoch nur bei 2 Kaninchen beobachten (K_5 , K_6).

b) ST-Strecke :

Die ST-Senkung, die bereits in Ruhe bei 3 Tieren (K_2 , K_3 , K_6) vorhanden war und 0,05-0,07 mV betrug, verstärkte sich nach dem Aufrichten nicht weiter. Ein Kaninchen (K_4), dessen ST-Strecke in Ruhe in Abl. II in der Isoelektrischen, in Abl. III 0,05 mV darunter verlief, wies bereits 30 min nach Peripheringabe keine Senkung in Abl. III mehr auf. Während der orthostatischen Belastung fiel ST nicht wieder ab. Die bei einem Tier beobachtete ST-Anhebung von 0,05 mV in Ruhe flechte sich nach dem Aufrichten ab und erreichte die Isoelektrische.

c) R-, T-Zacken :

Bei allen Tieren konnten wir keine T-Abflachung während der orthostatischen Belastung beobachten. Die R-Zacken in Abl. I, II und III änderten sich bei 3 Tieren nicht. Dagegen wurde bei K_4 und K_6 R_I um 0,23 und 0,07 mV flacher, R_{II+III} wurden um 0,07-0,13 mV höher.

C) Die Wirkung von 1 Trpf/kg Peripherin auf den Kreislauf des Kaninchens in Horizontallage.

Es wurden alle 6 Kaninchen untersucht.

1) Blutdruck (Tab. 3) :

Wir beobachteten bei allen 6 Tieren eine syst. Blutdrucksteigerung, die bei K_1 , K_2 , K_5 , K_6 30 min nach Peripheringabe 12-25 mm Hg betrug, bei K_3 und K_4 dagegen nur nach 10 und 20 min festzustellen war (K_3 1 mm Hg, K_4 14 mm Hg) und nach 30 min in einen Blutdruckabfall überging (K_3 9 mm, K_4 1 mm Hg).

Der diast. Blutdruck war bei allen Tieren 30 min nach Gabe von Peripherin um durchschnittlich 10-13 mm (6-24 mm Hg) gegenüber den Ruhewerten gesteigert.

2) Frequenz :

Drei Kaninchen (K_1 , K_3 , K_5) zeigten eine Abnahme der Frequenz um 6-8 Schläge/min. Ein nur vorübergehendes Absinken 20 min nach Gabe des Medikamentes und nach 30 min einen Übergang in eine Pulsbeschleunigung um 25 (K_4) und 4 (K_6) Schläge/min fanden wir bei K_4 und K_6 . Dagegen war die Pulszahl von K_2 bereits nach 10 min um 18 Schläge/min über den Ruhewert erhöht, fiel aber nach 30 min wieder um 6 Schläge/min ab und übertraf den Ausgangswert nur noch um 12 Schläge/min.

3) EKG:

Wir konnten im EKG keine Veränderungen nach Peripheringabe feststellen.

D) Die Wirkung von 1 Trpf/kg Peripherin auf den Kreislauf des orthostatisch belasteten Kaninchens (Aufrichtungswinkel 60°).

1) Blutdruck (Tab. 3):

Wir registrierten bei 3 Tieren (K_2 , K_5 , K_6), deren syst. und diast. Blutdruck nach Peripherin angestiegen war, auch während der orthostatischen Belastung eine Erhöhung der syst. und diast. Werte über die Ausgangslage. Sie waren 10 min nach dem Aufrichten 5-9 mm Hg über die Ruhelage gesteigert (K_5 , K_6), bei K_2 sogar um 21 mm Hg. Die Werte von K_2 lagen während des ganzen Versuches über dem Blutdruck vor Peripherinbehandlung, diejenigen von K_5 (Abb. 7) und K_6 fielen 20-30 min nach Beginn der Belastung auf die Ausgangslage ab und pendelten um diesen Wert. Der diast. Druck, der 10 min nach Beginn der Orthostase bei K_2 um 15 mm, bei K_5 und K_6 um 5 mm Hg erhöht war, stieg bei K_2 bis zum Abbruch des Versuches an und erreichte nach 100 min seine höchsten Werte (30 mm Hg). Der diast. Druck bei K_5 und K_6 fiel vorübergehend zur Ausgangslage ab. Bei K_1 und K_4 betrug der syst. Druckabfall 12-15 mm Hg (im sog. Leerversuch 40 mm Hg), die diast. Erniedrigung bei K_1 9 mm Hg, während bei K_3 die diast. Werte nach einer vorübergehenden Senkung um 5 mm Hg über den Ruhewert anstiegen (2-8 mm Hg).

Lediglich K_4 zeigte eine deutliche Drucksenkung, die stärker die syst. als die diast. Werte betraf (syst. Abfall 35 mm, diast. 25 mm; im sog. Leerversuch syst. 42 mm, diast. 44 mm Hg).

2) Frequenz:

Vier Tiere (K_1 , K_3 , K_4 , K_6) zeigten bei orthostatischer Belastung eine Beschleunigung der Pulsfrequenz im Vergleich zur Ausgangslage nach Peripherineinnahme um 6 (K_3 , K_6), 20 (K_1) und 40 (K_4) Schläge/min, die sich bei K_1 , K_3 , K_5 im Laufe des Versuches nicht wesentlich änderte, bei K_6 gegen Ende des Versuches weiterhin zunahm. Bei 3 dieser 4 Kaninchen (K_1 , K_3 , K_5) hatte Peripherin die Ruhefrequenz gesenkt, die Steigerung der Pulszahl infolge orthostatischer Belastung erreichte bzw. überstieg jedoch den Ausgangswert.

Bei K_2 war die Ruhefrequenz durch Peripherin um 12 Schläge/min gesteigert, bei K_5 gesenkt worden. Bei 2 Kaninchen beobachteten wir nur eine geringe Verlangsamung (6-8 Schläge/min) über 40-80 min, danach einen steileren Abfall der Pulszahl.

3) EKG (Tab. 6 und 7):

a) P-Zacke:

Alle Tiere zeigten in Orthostase eine Amplitudenzunahme der P-Zacke, die bei 4 Tieren (K_1 , K_4 , K_5 , K_6) in Abl. II und III, bei 2 Kaninchen (K_2 , K_3) lediglich Abl. III betraf und 0,02-0,06 mV betrug.

Die R-Zacken der entsprechenden Ableitungen waren bei 3 Tieren (K_3 , K_4 , K_6) höher geworden (0,1-0,14 mV), bei einem Tier unverändert geblieben und bei 2 Tieren (K_1 , K_2) um 0,1-0,2 mV kleiner geworden.

b) ST-Strecke:

Die ST-Senkung, die in Ruhe bereits bei 5 Kaninchen vorhanden war, wurde bei einem Tier (K_2) um 0,05 mV verringert, blieb bei 2 Tieren unverändert (K_1 , K_4) und nahm bei weiteren 2 Kaninchen (K_3 , K_6) zu.

Eine ST-Anhebung von 0,05 mV bei K_5 verschwand während der orthostatischen Belastung.

c) R-, T-Zacken:

Eine während des ganzen Versuches unveränderte T-Zacke beobachteten wir bei 3 Kaninchen (K_2 , K_4 , K_6). Die entsprechenden R-Zacken waren bei K_4 und K_6 um 0,06-0,13 mV höher geworden, R_I war unverändert geblieben. Dagegen wurden bei K_2 $R_{II} + III$ um 0,2 mV kleiner, während R_I um 0,06 mV höher wurde.

Die restlichen 3 Tiere (K_1 , K_3 , K_5) zeigten eine leichte T-Abflachung von max. 0,05 mV in Abl. II und III. Die R-Zacken waren bei unverändertem R_I in Abl. II und III bei K_2 niedriger geworden (um 0,1 mV), bei K_5 gleichgeblieben und bei K_3 höher geworden (um 0,13 mV).

E) Zusammenfassend stellen wir fest, daß durch Peripherin die orthostatisch ausgelösten Kreislaufveränderungen sowohl beim Aufrichtungswinkel von 45° als auch von 60° (mit Ausnahme eines Falles) verhindert werden konnten.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

I) ORTHOSTASVERSUCHE OHNE MEDIKAMENTE (sog. Leerversuche)

In fast allen Versuchen kam es nach dem Aufrichten zu einem Blutdruckabfall, der meistens bereits 10 min nach Beginn der orthostatischen Belastung den tiefsten Wert erreichte; nur ausnahmsweise wurde dieser in der

Folge noch etwas unterschritten. Die EKG-Veränderungen -ST-Senkung und T-Ablachung- hingegen waren in der Regel zunächst nur gering und erst 20-30 min nach dem Aufrichten stark ausgeprägt.

Die Kammerendteilveränderungen lassen sich nicht befriedigend durch Lageveränderungen des Herzens erklären. 4 Kaninchen zeigten bei der 45°-Aufrichtung eine geringe Amplitudenzunahme von R in Abl. II (von 0,07-0,13 mV, nur K_4 0,22 mV) oder in Abl. II und III (K_6) und 5 Kaninchen bei der 60°-Aufrichtung eine etwas stärkere Erhöhung des R-Ausschlages in Abl. II und III (von 0,07-0,22 mV), doch blieben die beim regelmäßig gefundenen Steiltyp sehr kleinen R-Zacken in Abl. I praktisch konstant. Diese Zunahme der R-Amplituden in Abl. II und III dürfte durch eine beim Aufrichten der Tiere entstandene Verringerung der Sagittalabweichung des Hauptvektors von QRS zu erklären sein, wodurch es zu günstigeren Projektionsbedingungen für den Hauptvektor der Kammeranfangsgruppe in die Frontalebene des Körpers kam. Wäre der Hauptvektor des Kammerendteiles in gleicher Weise gewandert, hätte die Höhe von T in Abl. II und III ebenfalls zunehmen müssen.

Die T-Abfalchung betraf alle drei Ableitungen, war jedoch in Abl. I wegen der geringen Ausschläge in Ruhe und Orthostase nur angedeutet erkennbar, nicht aber zu messen. Wie schon festgestellt, war die elektrische Herzachse der meisten Kaninchen im EKG steilgestellt, so daß die Projektion der Spannungsdifferenzen auf Abl. I besonders ungünstig war.

MEESSEN (1939) und TATERKA (1939) fanden bei Kaninchen im tiefen orthostatischen Kollaps (Aufrichtungswinkel von 90°) ST- und T-Senkungen in Abl. I und II. Die histologischen Untersuchungen des Herzmuskels zeigten Intimaverquellungen an den Coronararterien und disseminierte Nekrosen in der Wand des linken Ventrikels. Die beim Menschen von verschiedenen Autoren beobachteten Veränderungen in Abl. I und II wurden von LUTTERBECK (1942) durch gleichzeitige Brustwandableitungen als O_2 -Mangel des Myokards des linken Ventrikels gedeutet. Jedoch muß es als fragwürdig gelten, ob das EKG (auch bei Verwendung eines umfangreichen Programms von Brustwandableitungen) in der Lage ist, bei einer kurzfristigen Ischämie den ausschließlichen Befall des linken Ventrikels erkennen zu lassen.

Bei beiden Graden orthostatischer Belastung nahmen die P-Zacken an der Größenzunahme von R mit Ausnahme eines Tieres (K_1) nicht teil. Auch eine Tachykardie bei 3 Tieren (K_2 , K_3 , K_5) ging ohne Höhenzunahme der P-Zacken einher.

Die Wirkung auf den Kreislauf des Kaninchens im Liegen.

Wir fanden bei 5 von 6 Kaninchen (K_{2-6}) nach Gabe der kleineren Effortildosis (1 Trpf = 0,5 mg/kg) eine übereinstimmende Wirkung auf den Ruheblutdruck: bereits bei der ersten Messung 10 min nach Effortileinnahme war der Blutdruck syst. um 6-16 mm, diast. um 4-14 mm Hg angestiegen. Die von uns festgestellte syst. Blutdrucksteigerung entspricht Beobachtungen von HILDEBRAND, BLOCK und JACOBI (1950), SPITZBARTH (1950), BOLT und WULLEN (1951), GADERMANN (1953) und SCHNEIDER (1956). Die meisten Autoren untersuchten am Menschen die Wirkung von Effortil nach intravenöser und intramuskulärer Injektion. Nach peroraler Gabe fanden BLOCK und JACOBI, HILDEBRAND, BLOCK und JACOBI einen gleichartigen blutdruckerhöhenden Effekt, so daß auch an der peroralen Wirksamkeit kein Zweifel besteht.

Daß die Erhöhung des Blutdrucks beim Kaninchen nicht nur den syst., sondern auch in etwa gleichem Umfang den diastolischen Wert betraf (maximal 5-16 mm Hg), steht im Einklang mit den Untersuchungen von SPITZBARTH (1950) und SCHNEIDER (1956) nach intravenöser Injektion und mit den Ergebnissen von BOLT und KNIPPING (1953), SPITZBARTH (1950) und HILDEBRAND, BLOCK und JACOBI (1950) nach intramuskulärer Injektion.

Im Gegensatz zu unseren Befunden und den angegebenen Literaturangaben berichteten DIETRICH und GYCHA (1951) über unter Effortil gleichbleibende oder leicht absinkende Blutdruckwerte.

SCHNEIDER (1956) führte den Anstieg des syst. und diast. Blutdrucks auf die Vermehrung der aktiven Blutmenge infolge von Depotentleerung und auf die Verkürzung der Kreislaufzeit zurück.

Weniger einheitlich waren unsere Ergebnisse nach der höheren Effortildosis von 2 Trpf = 1,0 mg/kg. Eine syst. und diast. Druckerhöhung, die die mit der niedrigen Effortildosis erzielten Werte deutlich übertraf, fanden wir nur bei 2 Tieren (K_2, K_5). Beide Tiere hatten tiefe Ruheblutdruckwerte (104/88, 122/87), die deutlich unter denen zu Beginn der Untersuchung mit niedriger Effortildosis lagen. Es kann angenommen werden (siehe auch HILDEBRAND, BLOCK und JACOBI (1950), daß bei niedrigen Ausgangswerten dem Effortil eine besonders kräftige Wirkung mit deutlicher syst. und diast. Drucksteigerung und vermehrter Herzleistung zukommt. Ein anderes Kaninchen (K_4) mit niedrigem Ruheblutdruck (120/99) zeigte hingegen nach

Effortil syst. Keine Änderung, diast. dagegen einen Anstieg um 7 mm Hg.

Bei den 3 restlichen Tieren (K_1 , K_3 , K_6), deren Ruheblutdruck weit über dem der anderen Kaninchen lag (168/126, 152/130, 159/122), und die damit einen Vergleich mit der Reaktionsart der Hypertonen (siehe HILDEBRAND, BLOCK und JACOBI) erlauben könnten, bewirkte Effortil einen geringen syst. und diast. Blutdruckabfall. Die Hypertoniker von HILDEBRAND, BLOCK und JACOBI wiesen dagegen nur ein Absinken der diast. Werte auf. Die bei den hypertonen Tieren K_1 , K_3 und K_5 recht hohe Ruhepulsfrequenz reagierte entsprechend den Hypertonikern von HILDEBRAND, BLOCK und JACOBI; im Gegensatz zu den Tieren K_2 , K_4 und K_5 trat hier eine Pulsverlangsamung auf.

Bei der höheren Effortildosis ist für die Wirkung also offensichtlich die Ausgangslage des Kreislaufs von großer Bedeutung, so daß dem WILDER'schen Ausgangswertgesetz gefolgt wird.

Um diese deutlich verschiedene Reaktionsweise des hypo- und hypertonen Kreislaufs herbeizuführen, scheint die kleine Dosis (1 Trpf = 0,5 mg/kg) des Medikamentes nicht auszureichen. Jedoch sind immerhin Reaktionsunterschiede auch bei der kleinen Effortildosis angedeutet: Von den hypertonen Kaninchen, die bei höherer Effortildosis mit einem Blutdruckabfall reagierten, zeigte nach der kleineren Effortildosis K_6 eine nur geringe Blutdruckerhöhung, K_3 einen vorübergehenden Anstieg des syst. Wertes nach 10 min, der nach 20 und 30 min leicht unter die Ausgangslage abfiel, und K_1 eine sofortige Senkung unter die Ruhewerte.

Die unterschiedliche Wirkungsweise der beiden Dosierungen wurde ebenfalls im Einfluß auf die Pulsfrequenz deutlich. Während 1 Trpf = 0,5 mg/kg Effortil bei allen Kaninchen nach 30 min einen Frequenzabfall um 6-16 Schläge/min herbeiführte, zeigten bei der höheren Effortilmenge lediglich die hypertonen Tiere zugleich mit der Blutdrucksenkung auch eine Pulsverlangsamung, die hypotonen Tiere mit dem Blutdruckanstieg zusammen eine Beschleunigung der Frequenz um 18-27 Schläge/min. Allerdings lagen bei den hypotonen Tieren die Ausgangswerte der Pulsfrequenz recht niedrig (nicht nur im Vergleich zu den anderen Tieren, sondern auch im Vergleich zur Untersuchung mit der niedrigen Effortildosis).

Im EKG konnten wir keine Veränderungen beobachten, insbesondere wurde die bereits in Ruhe vorhandene ST-Senkung nicht beeinflußt.

Die Wirkung von Effortil auf den Kreislauf des orthostatisch belasteten Kaninchens.

Bei dem Aufrichtungswinkel von 45° konnte ein syst. und diast. Blutdruckabfall durch Effortil bei 3 Tieren (K_2 , K_4 , K_5) über 110-140 min völlig verhindert werden, bei 3 weiteren Kaninchen (K_1 , K_3 , K_6) fiel der syst. Wert nach 20 min um 8-10 mm Hg ab, während der diast. Druck sich nicht wesentlich änderte. Die drei letztgenannten Kaninchen hatten einen hohen Ruheblutdruck und in Horizontallage eine nur ganz geringe syst. Blutdrucksteigerung nach Effortil gezeigt, während die drei ersten Tiere als Folge des Effortils im Liegen eine stärkere syst. Erhöhung, ausgehend von einem hypotonen Ruheblutdruck, aufwiesen.

Obwohl beim Aufrichtungswinkel von 45° ein starker Blutdruckabfall in allen Fällen verhindert werden konnte, ist hier bereits im Gegensatz zu einem hohen Ruheblutdruck eine etwas bessere Wirkung bei hypotoner Ausgangslage zu erkennen.

EKG : Vier der sechs Tiere wiesen im Gegensatz zu den sog. Leerversuchen eine Amplitudenzunahme der P-Zacke in Abl. II und III nach dem Aufrichten auf (K_1 , K_3 , K_5 , K_6).

Entsprechend den Befunden im Orthostaseversuch ohne Medikamente fanden wir bei 4 Tieren (K_1 , K_4 , K_5 , K_6) eine deutliche Amplitudenzunahme der R-Zacken in Abl. II und III, die Ausdruck einer verringerten Sagittalabweichung des Hauptvektors von QRS sein dürfte.

Eine stärkere Senkung der ST-Strecke, die im Orthostaseversuch ohne Medikament deutlich ausgeprägt war, trat nach Effortil bei 45° -Belastung nicht auf. Ebenso konnte eine T-Abflachung in Abl. II und III bei 5 Kaninchen (K_{2-6}) verhindert werden, bei einem Tier war sie nur schwach ausgebildet (K_1). Eine Änderung des Positionstypes von QRS hinsichtlich der Projektion auf die Frontalebene wurde nicht beobachtet und kann deshalb nicht die Ursache der fehlenden Kammerendteilveränderungen sein. Der Steiltyp wurde bei allen Tieren während des Versuches beibehalten, die Höhe der R-Zacken in Abl. I veränderte sich nicht. Da jedoch bei praktisch gleichen R-Veränderungen im sog. Leerversuch T-Abflachungen auftraten, ist die hier fehlende T-Abflachung als Ausdruck einer im Gegensatz zum sog. Leerversuch ausreichenden Coronardurchblutung zu deuten.

Beim Aufrichtungswinkel von 60° konnte das Absinken des syst. und diast. Blutdruckes bei 2 Tieren (K_2 , K_5) für 60 min völlig verhindert werden. Der niedrige Ruheblutdruck dieser Kaninchen war durch Effortil im Liegen syst.

und diast. deutlich angestiegen und fiel in Orthostase zu den Ausgangswerten zurück. Die restlichen 4 Tiere (K_1 , K_3 , K_4 , K_6) zeigten nach dem Aufrichten ein etwas deutlicheres Absinken der syst. und diast. Werte, das jedoch sehr viel langsamer als in den sog. Leerversuchen erfolgte und - wenn es schließlich doch zu sehr niedrigen Werten kam - die entsprechenden Werte im Kontrollversuch ohne Medikamentengabe in keinem Fall erreichte. Drei dieser vier Kaninchen hatten nach Effortil im Liegen einen leichten syst. und diast. Abfall des hohen Ruheblutdrucks gezeigt.

EKG : Es ist bemerkenswert, daß trotz des orthostatisch ausgelösten mäßigen Blutdruckabfalls bei 4 Tieren die schon im Liegen vorhandene ST-Senkung nicht verstärkt und die T-Zacken nur ganz gering abgeflacht wurden. Die im Vergleich zum sog. Leerversuch fast unveränderten T-Höhen können auch hier nicht durch Lageveränderungen der Vektorschlinge erklärt werden, da das Ausmaß der Amplitudenzunahme der R-Zacken in Abl. II und III im Leerversuch oftmals etwa gleich war (K_4 , K_5 , K_6). Bei anderen Tieren fehlten Amplitudenveränderungen von R völlig.

Die unter dieser hochgradigen orthostatischen Belastung ausgebliebenen oder nur angedeuteten T-Abflachungen müssen auf eine durch Effortil verbesserte Herzdruchblutung zurückgeführt werden.

Zusammenfassend stellen wir fest, daß Effortil bei Kaninchen mit hypotonen Blutdruckwerten eine sehr gute Wirkung auch bei starker orthostatischer Belastung zeigte und den Blutdruckabfall völlig verhinderte, daß es bei Tieren mit einem hohen Ruheblutdruck den Kreislauf so beeinflusste, daß leichte orthostatische Belastungen ausgeglichen werden, bei einem größeren Aufrichtungswinkel die Blutdrucksenkung jedoch nur abgeschwächt und herausgezögert werden konnte.

III. NOVADRAL

Die Wirkung von Novadral auf den Kreislauf des Kaninchen im Liegen

Die meisten Tiere, die die niedrige Novadraldosis von 1 Trpf = 0,3 mg/kg erhielten, zeigten in Ruhe nur sehr geringe Veränderungen der syst. und diast. Blutdruckwerte, so daß man im Zweifel sein kann, ob diese Abweichungen vom Ausgangswert nicht unabhängig vom Medikament als Spontanschwankungen zu deuten sind. Eine stärkere Wirkung, die in einem syst. Anstieg von 9-15 mm Hg und in einer diast. Druckerhöhung von 12 mm Hg bestand, beobachteten wir bei 2 Kaninchen (K_2 , K_4), deren Ruheblutdruck

unter dem der anderen Tiere lag. Untersuchungen mit intravenöser oder intramuskulärer Injektion (ENGELHARDT und SCHÜMANN 1953, v. EULER 1950, KACZMAREK und PUPPE 1953, LEIBETSEDER 1954, VÖLKER, KACZMAREK und PUPPE 1954, FASSBENER 1957, HOHNEN und KLENSCH 1959) hatten eine recht kräftige syst. und diast. Blutdruckerhöhung festgestellt.

Daß die orale Novadralgabe jedoch auch bei manchmal nicht sicherer Beeinflussung des Ruheblutdrucks kreislaufwirksam ist, bewies eine deutliche Bradykardie (von max. 47 Schlägen/min), die wir bei 5 Tieren (K_1 , K_3 , K_4 , K_5 , K_6) nach Novadral fanden. Lediglich K_1 reagierte mit einer pulsbeschleunigung, die jedoch bei der höheren Novadraldosis von 6 Trpf = 1,8 mg/kg nicht mehr zu beobachten war. SCHRÖDER und ANSCHÜTZ (1951) sowie LEIBETSEDER (1954) deuten den Frequenzabfall nach Nor-Adrenalin bzw. nach Novadral durch eine gesteigerte Empfindlichkeit der Pressorezeptoren mit reflektorischer Vaguserregung (HOLTZ und SCHÜMANN 1949, v. EULER 1950, MARGUTH und SCHAEFER 1950, LOTTENBACH und WEGMANN 1955, HEINECKER, ZIPF und LÖSCH 1961).

Bei der Dosis von 2 Trpf = 0,6 mg/kg und 4 Trpf = 1,2 mg/kg Novadral, die wir bei 2 Tieren bzw. einem Tier verwendeten, konnten wir im Vergleich zur kleinen Dosis keine eindeutigen Abweichungen vom Verhalten von Blutdruck und Frequenz feststellen.

Ebenso zeigten 5 Kaninchen auch bei der hohen Novadralmenge von 6 Trpf = 1,8 mg/kg keine deutlichen Unterschiede in der Blutdruckreaktion; lediglich K_1 , das in zwei Versuchen auf 1 Trpf = 0,3 mg/kg Novadral auffälligerweise mit einer leichten syst. Drucksenkung (9 mm Hg) reagiert hatte, wies nun einen stärkeren syst. Blutdruckabfall (um max. 22 mm Hg) auf, während der diast. Wert unverändert blieb.

Die Pulsfrequenz nahm unter der hohen Dosis bei drei Tieren stärker ab als bei der kleinen Novadralmenge; ein Kaninchen (K_2), das zuvor ungewöhnlicherweise einen Anstieg aufgewiesen hatte, antwortete nun mit einem geringen Abfall.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß peroral verabreichtes Novadral (1 Trpf = 0,3 mg/kg) eine nur ganz geringe Wirkung auf den syst. und diast. Blutdruck zeigte, jedoch die Frequenz deutlicher im Sinne einer Verlangsamung beeinflusste. Auch eine starke Erhöhung der Dosis bis auf die 6-fache Menge erzielte keinen größeren Blutdruckanstieg, wohl aber ein stärkeres Absinken der Pulsfrequenz.

Die Wirkung von Novadral auf die Kreislaufveränderungen in Orthostase.

Bei 5 Kaninchen (K_{1-5}) blieben unter orthostatischer Belastung von 45° die syst. und diast. Blutdruckwerte im Bereich der Ruhelage, bei einem Tier (K_6) fielen sie 20 min nach dem Aufrichten 10 mm Hg unter die Ausgangswerte ab und erreichten diese nach 50 min wieder. Die Frequenz, die nach Novadral abgefallen war, stieg in Orthostase wieder an, jedoch nicht in allen Fällen auf die Höhe der Ausgangswerte. Eine deutliche Abhängigkeit der Reaktion vom Ruheblutdruck konnten wir nicht feststellen. Obwohl durch Novadral die Ruhewerte kaum verändert waren, wurde ein Blutdruckabfall in Orthostase durch das Medikament verhindert.

Im EKG fanden wir während der Orthostase keine weitere ST-Senkung und bei 5 Kaninchen (K_{2-6}) keine Abflachung der T-Zacke. Zwar waren in 2 Fällen bei unverändertem R_I die R-Zacken in Abl. II und III um 0,07-0,2 mV größer geworden, so daß für die Deutung der gleichgebliebenen T-Höhe eine allgemeine Spannungserhöhung in diesen Ableitungen als Folge verringerter Sagittalabweichung der Vektorschlinge berücksichtigt werden müßte. Dagegen blieb bei 3 weiteren Kaninchen die T-Höhe auch bei unveränderten und bei einem Tier sogar kleiner gewordenen R-Zacken erhalten, so daß auf eine durch Novadral verbesserte Coronardurchblutung in Orthostase geschlossen werden kann.

Lediglich ein Tier (K_1) zeigte eine leichte Abflachung um 0,02-0,03 mV und zugleich eine verminderte Höhe von R_{II+III} , während R_I unverändert geblieben war. In diesem Fall könnte sich eine geringe T-Abflachung mit einer allgemeinen Spannungserniedrigung summiert und so zu diesen Ergebnissen geführt haben.

Im Gegensatz zu den sog. Leerversuchen fanden wir bei 5 Kaninchen einen Anstieg der P-Zacke, was auf einen stärkeren venösen Rückstrom zum Herzen mit vermehrter Vorhofstätigkeit hinweisen könnte, da ein Frequenzanstieg, der ebenfalls eine P-Erhöhung erklären könnte, nur in einem Fall vorlag (K_2).

Da bei allen 5 Kaninchen, die bei der starken orthostatischen Belastung von 60° 1 Trpf = 0,3 mg/kg oder 2 Trpf = 0,6 mg/kg Novadral erhielten, der Blutdruckabfall gegenüber den medikamentenfreien Orthostaseversuchen lediglich verzögert eintrat und etwas weniger umfangreich war, wiederholten wir diese Versuchsserie mit einer Novadraldosis von 6 Trpf = 1,8 mg/kg. Es konnte jedoch nur in einem Fall ein gutes Ergebnis mit Ausbleiben des syst. und diast. Blutdruckabfalls erzielt werden. Eine ebenfalls nur geringe, vorübergehende syst. und diast. Drucksenkung von max. 15-18 mm Hg fanden

wir bei K_6 , das jedoch nur mit der hohen Novadraldosis untersucht wurde so daß keine Vergleichswerte mit kleineren Novadralmengen vorliegen. Alle anderen Tiere zeigten einen im Vergleich zum sog. Leerversuch verzögerten und weniger ausgiebigen Blutdruckabfall, der gegenüber den Werten der kleinen Novadralmengen keinen deutlichen Unterschied aufwies. Eine Abhängigkeit der Reaktion vom Ruheblutdruck scheint nicht vorzuliegen.

Die alleinige Gefäßtonisierung des Novadrals ohne Steigerung der Herzleistung (HOLTZ und SCHÜMANN 1949, v.EULER 1950, GOLDENBERG, APGAR, DETERLIN und PINES 1949, SCHWAB und DENNINGER 1952, KACZMAREK und PUPPE 1953, HOLTZ 1955, VÖLKER, KACZMAREK und PUPPE 1954, FASSBENDER 1957 u. a.) war also ausreichend, um einen Blutdruckabfall bei 45° -Belastung zu verhindern, genügt aber bei der starken Belastung von 60° nicht bei allen Tieren.

EKG : Obwohl das Absinken des Blutdrucks nur unvollkommen verhindert wurde, waren die orthostatischen EKG-Veränderungen unter Novadraleinfluß deutlich zu beeinflussen : eine Zunahme der schon in Ruhe vorhandenen ST-Senkung wurde bei 4 Tieren (K_2 , K_3 , K_5 , K_6) und eine T-Abflachung bei ebenfalls 4 Kaninchen (K_2 , K_4 , K_5 , K_6) völlig verhindert. Bei den restlichen Tieren traten nur leichte Veränderungen auf, die bei den verschiedenen Dosierungen in gleicher Weise ausgeprägt waren. Einen Anstieg der R-Zacken in Abl. II und III registrierten wir bei 4 Tieren (K_{3-6}) : er war in 2 Fällen (K_4 , K_6) Ausdruck einer Lageveränderung des Herzens, bei den anderen beiden Kaninchen das Zeichen eines lediglich Abl. II und III betreffenden Spannungsanstiegs. Bei diesen Tieren könnte die auffallend geringe T-Abflachung teilweise durch günstigere Projektionsbedingungen der Vektorschleife in den entsprechenden Ableitungen erklärt werden. Daß jedoch trotz des Blutdruckabfalls das Herz besser mit Sauerstoff versorgt wurde als im sog. Leerversuch, lassen die Befunde bei K_2 und K_1 vermuten : K_2 wies trotz unveränderter R-Zacken in Abl. I, II und III keine T-Abflachung, K_1 bei in Orthostase verkleinertem R_I , II, III eine nur geringe T-Abflachung auf. Auf eine gesteigerte Tätigkeit des rechten Vorhofs könnte die Erhöhung der P-Zacken bei allen Tieren hinweisen. Nur in zwei Fällen (K_4 , K_6) lag zugleich eine Frequenzbeschleunigung vor, die den P-Anstieg erklären könnte.

Zusammenfassend können wir sagen, daß Novadral über einen erhöhten peripheren Gefäßtonus bei mäßiger orthostatischer Belastung einen Blutdruckabfall zu verhindern vermag. Bei starker Belastung wird der Abfall zu Kollapswerten hingegen nur verzögert und abgeschwächt. Immerhin werden die

orthostatischen EKG-Veränderungen auch hier günstig beeinflusst. Kleine Dosen von 1 Trpf = 0,3 mg/kg und 2 Trpf = 0,6 mg/kg sind für diese Wirkung ausreichend, durch eine Erhöhung der Novadralmenge werden keine entscheidend besseren Ergebnisse erzielt.

IV. PERIPHERIN

Die Wirkung von 0,5 und 1 Trpf/kg Peripherin auf den Kreislauf des Kaninchens im Liegen

Der syst. Blutdruck wich nach der Gabe von 0,5 Trpf/kg Peripherin bei 4 und 5 Kaninchen (K_2 , K_4 , K_5 , K_6) nur wenig von der Ruhelage ab; er war in zwei Fällen gering erhöht, in den anderen zwei Fällen leicht erniedrigt. Bei den Tieren mit syst. Blutdrucksteigerung (5-9 mm Hg) war keine Veränderung der Pulsfrequenz festzustellen (K_4 , K_6), bei denjenigen mit einer geringen Drucksenkung (3-10 mm Hg) fiel die Pulsfrequenz gleichzeitig etwas ab (K_2 , K_5). Das einzige Tier (K_2), dessen syst. Blutdruck deutlich nach Peripherin anstieg (21 mm), zeigte zugleich eine erhebliche Frequenzzunahme von 30 Schlägen/min. Der diast. Blutdruck wurde bei allen Tieren erhöht, am deutlichsten (nämlich um 30 mm Hg) bei K_2 , das auch den größten syst. Anstieg (um 21 mm Hg) aufwies, weniger stark bei den 4 anderen Kaninchen (4-15 mm). In allen Fällen war die diast. Drucksteigerung größer als die systolische.

Die Wirkung der doppelten Peripherindosis (1 Trpf/kg) auf syst. und diast. Blutdruck und Frequenz war nicht eindeutig unterscheidbar im Vergleich zu der kleineren Peripherinmenge.

Im EKG war bei beiden Dosierungen keine Veränderung zu beobachten. Verschiedene Autoren (WEZLER und THAUER 1943, KNEBEL 1947, GATZEK und MECHELKE 1948, BUCHHOLZ und QUEDNAU 1950, SCHNEIDER 1956) haben übereinstimmend berichtet über einen starken syst. und diast. Blutdruckanstieg nach intravenöser Peripheringabe, der im Anfang vorwiegend auf einer peripheren Widerstandserhöhung beruht (SCHNEIDER 1956, KUSCHKE und WESTERMANN 1953).

Die dagegen nur geringen syst. und etwas stärkeren diast. Blutdruckveränderungen unserer Kaninchen können durch die perorale Applikation und durch unterschiedlich schnelle Resorption der beiden Peripherinkomponenten Ephedrin und Theophyllin gedeutet werden. KNEBEL (1947) hat die verschiedenen Ergebnisse nach intravenöser und intramuskulärer Injektion

durch unterschiedlich schnelle Resorption aus dem intramuskulären Depot zu erklären versucht. Übereinstimmend mit den Angaben dieses Autors scheint bei unseren Tieren das den Gefäßtonus steigernde und das Herzminutenvolumen senkende Ephedrin vor dem Theophyllin aufgenommen zu werden.

Da die Pulsfrequenz durch Theophyllin gesteigert und durch Ephedrin gesenkt wird, weist die unveränderte oder leicht gesenkte Frequenz unserer Tiere ebenfalls auf die oben angeführte Deutung hin. Eine Ausnahme bildet lediglich K_2 , bei dem sowohl die Blutdruckwerte als auch die Frequenz deutlich angestiegen waren.

Die Angaben oben genannter Autoren über das Verhalten der Pulsfrequenz sind verschieden. Nach intravenöser Peripherininjektion berichten WEZLER, THAUER (1943), BUCHHOLZ, QUEDNAU (1950) und SCHNEIDER (1956) über eine Pulsbeschleunigung, KNEBEL (1947) über eine kaum veränderte Frequenz und GATZEK und MECHELKE (1948) über eine nach vorübergehender Tachykardie auftretende Bradykardie. Nach intramuskulärer Gabe des Medikamentes ist von KNEBEL eine geringe Frequenzabnahme, von SCHNEIDER dagegen eine leichte Steigerung beschrieben. KNEBEL deutet - wie gesagt - seine Ergebnisse mit der schnelleren Resorption der Ephedrin-komponente, die eine Pulsverlangsamung bewirkt.

Die Wirkung von Peripherin auf den Kreislauf des orthostatisch belasteten Kaninchens :

Bei dem Aufrichtungswinkel von 45° wurde bei 3 von 5 Tieren (K_2 , K_4 , K_6) ein syst. und diast. Blutdruckabfall ganz verhindert. Die diast. Werte lagen während der Orthostase in diesen 3 Fällen über der Ausgangslage (15-20 mm Hg), während die syst. Druckerhöhung nicht so ausgeprägt war (3-14 mm Hg). Der Ruheblutdruck dieser Tiere war bei K_4 und K_6 gering angestiegen, die Frequenz unverändert; bei K_2 beobachteten wir neben einer deutlichen syst. und diast. Blutdruckerhöhung eine starke Tachykardie.

Die 2 restlichen Kaninchen (K_3 , K_5) zeigten nach dem Aufrichten eine geringe syst. Drucksenkung, während die diast. Werte bei K_5 gering erhöht, bei K_3 leicht erniedrigt waren. Bei beiden Tieren hatte Peripherin einen Abfall des syst. Ruheblutdrucks und der Frequenz bewirkt.

Im EKG traten nach Peripherin in Orthostase keine Veränderungen der ST-Strecke und der T-Zacke auf. Bei 4 Tieren (K_2 , K_3 , K_4 , K_5) zeigten sich ebenfalls keine Abweichungen in der Höhe der R-Zacken, so daß das Ausbleiben der T-Abflachung als Zeichen einer ausreichenden Ernährung des

Herzmuskels auch während der orthostatischen Belastung gewertet werden kann.

Dagegen verwandelte sich der Linkstyp bei K_6 unter dem Einfluß der Orthostase in einen Steiltyp: R_I wurde um 0,07 mV kleiner, R_{II+III} wurden um 0,13-0,26 mV höher. Mit den R-Zacken erhöhte sich jedoch auch T in Abl. II und III um 0,01-0,02 mV, so daß daraus ebenfalls auf eine unverminderte Herzdruchblutung geschlossen werden kann.

Im Gegensatz zu den sog. Leerversuchen, in denen sich die P-Zacken nicht verändert hatten, bemerkten wir bei 4 Tieren (K_2 , K_4 , K_5 , K_6) eine Amplitudenzunahme von P in Abl. II und III um 0,03-0,05 mV, die nur bei K_2 als Folge der Tachykardie, bei K_4 , K_5 und K_6 hingegen bei fehlender Frequenzzunahme eher als Zeichen des vermehrten venösen Rückstromes mit vermehrter Belastung des rechten Vorhofs gedeutet werden kann.

Eine sehr günstige Wirkung hatte Peripherin beim Aufrichtungswinkel von 60°. Bei 2 Kaninchen (K_2 , K_6) fiel der syst. und diast. Blutdruck gar nicht, bei K_3 vorübergehend nach 30 und 40 min max. syst. um 10 mm Hg ab. Der Ruheblutdruck dieser 3 Kaninchen war durch Peripherin leicht erhöht worden. Zwei weitere Tiere (K_1 , K_5) wiesen nur einen ganz leichten syst. und diast. Blutdruckabfall auf (syst. 11-19 mm Hg). Lediglich ein Kaninchen (K_4) reagierte mit einer stärkeren syst. und diast. Senkung, die jedoch die Werte des sog. Leerversuches nicht erreichte. Dieses Tier war das einzige, das als Peripherinfolge schon in Horizontallage, deutlicher noch während der Orthostase, eine erhebliche Frequenzbeschleunigung aufwies.

Zwei (K_5 , K_6) der fünf Kaninchen ohne orthostatische Kreislaufveränderungen wiesen im EKG keine verstärkte ST-Senkung und keine T-Abflachung auf. Jedoch waren bei K_6 die R-Zacken in Abl. II und III um 0,14 mV höher geworden, so daß die ausbleibenden EKG-Veränderungen nicht allein durch eine genügende Herzdruchblutung, sondern ebenfalls durch eine Spannungserhöhung in Abl. II und III gedeutet werden können. Dagegen sind bei K_2 die unveränderten T-Zacken bei zugleich kleiner gewordenem R_{II+III} als Zeichen einer ausreichenden und unverminderten Koronardurchblutung zu werten.

Zwei weitere (K_3 , K_5) dieser fünf Kaninchen zeigten bei nicht verstärkter ST-Senkung eine leichte T-Abflachung in Abl. II und III um 0,02-0,05 mV. K_3 , dessen T nur vorübergehend und gering flacher geworden war (0,02 mV), wies eine Amplitudenzunahme von R_{II+III} (bei unverändertem R_I) auf, während sich bei K_5 mit der deutlicheren T-Abflachung (0,05 mV) die Hö-

he der R-Zacken nicht geändert hatte. Im ersten Fall wurde die leichte T-Abflachung durch eine Spannungserhöhung wieder ausgeglichen, im zweiten Fall konnte sie sich ganz auswirken, da kein Spannungsanstieg vorlag.

Bei K_1 , bei dem wir die stärkste T-Abflachung und zusätzlich eine ST-Senkung in Abl. II, aber zugleich eine Verkleinerung der R-Zacken registrierten, dürfte dagegen eine Summation von T-Abflachung und Spannungszunahme sehr viel stärkere T-Abflachungen registriert wurden. Insgesamt ist also der günstige Einfluß auf das Orthostase-EKG eindeutig.

Auffallend waren die Ergebnisse von K_4 , das auf die orthostatische Belastung mit einem stärkeren syst. und diast. Blutdruckabfall reagiert hatte als die anderen Kaninchen. Die ST-Strecke, die in Ruhe in Abl. II in der Isoelektrischen, in Abl. III 0,05 mV darunter verlaufen war, senkte sich nach dem Aufrichten in Abl. II um 0,07 mV, in Abl. III um 0,02 mV. Im Gegensatz dazu stand die unveränderte Höhe der T-Zacken in Abl. II und III, die jedoch zum Teil durch die Spannungserhöhung in Abl. II und III (Größenzunahme von $R_{II} + III$ um 0,07-0,13 mV) beeinflusst sein mag. Diese Befunde sind in Einklang zu bringen, wenn man die verhältnismäßig starke ST-Senkung teilweise als Folge der hohen Frequenzbeschleunigung in Orthostase betrachtet und annimmt, daß eine dieser ST-Veränderung entsprechende leichte T-Abflachung durch eine allgemeine Spannungszunahme infolge günstigerer Projektionsbedingungen des Gesamtvektors der Kammererregung verdeckt wurde. Immerhin sind die Veränderungen im EKG so gering, daß auch im Blutdruckabfall dank der Peripheringabe der Herzmuskel noch recht gut durchblutet sein muß.

Auffällig ist nach Gabe von Peripherin bei allen Tieren in Orthostase ein Anstieg der P-Zacken (0,01-0,06 mV), der im Leerversuch mit Ausnahme von K_1 nicht vorhanden war. Bei 4 Kaninchen mit einer Tachykardie während der orthostatischen Belastung ist dieser Befund nicht allzu auffällig. Da jedoch bei den restlichen beiden Tieren (K_3 , K_5) trotz einer Bradykardie gleiche P-Veränderungen zu beobachten waren, kann wenigstens in diesen beiden Fällen ein vermehrtes venöses Angebot mit größerer Arbeitsleistung des rechten Vorhofs angenommen werden. Ob der vermehrte Rückstrom zum Herzen auch bei den Tieren mit Tachykardie für die P-Veränderungen eine Rolle spielt, ist schwer zu beurteilen.

Beim Vergleich der Kreislaufveränderungen in verschieden starker orthostatischer Belastung fällt auf, daß beim Aufrichtungswinkel von 45° Peripherin die Wirkung der anderen Medikamente nicht übertrifft, daß es jedoch besonders wirksam bei steilerer Aufrichtung ist. Es scheint zum Ausgleich dieser starken Belastung sowohl eine Gefäßtonisierung als auch eine Steigerung der

Herzleistung, die im Peripherin durch die Theophyllin-Komponente bewirkt wird, nötig zu sein. Aus dem EKG kann auf eine ausreichende O_2 -Versorgung des Herzmuskels selbst unter der schweren orthostatischen Belastung mit einem Aufrichtungswinkel von 60° geschlossen werden.

Z U S A M M E N F A S S U N G .

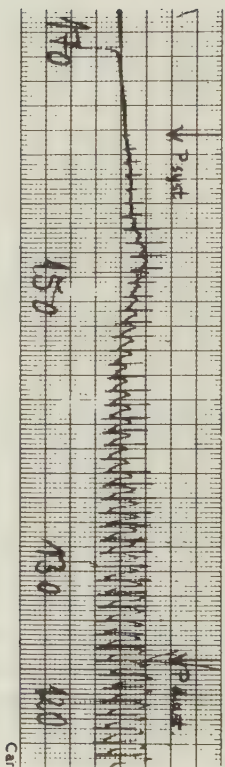
An 6 mit Pernokton narkotisierten Kaninchen wurde der Einfluß der blutdrucksteigernden Medikamente Effortil, Novadral und Peripherin bei peroraler Gabe auf die durch verschieden starke orthostatische Belastung (Aufrichtungswinkel 45° und 60°) auftretenden Kreislaufveränderungen (Blutdruck, Frequenz, EKG) untersucht. Dabei fanden sich folgende Ergebnisse :

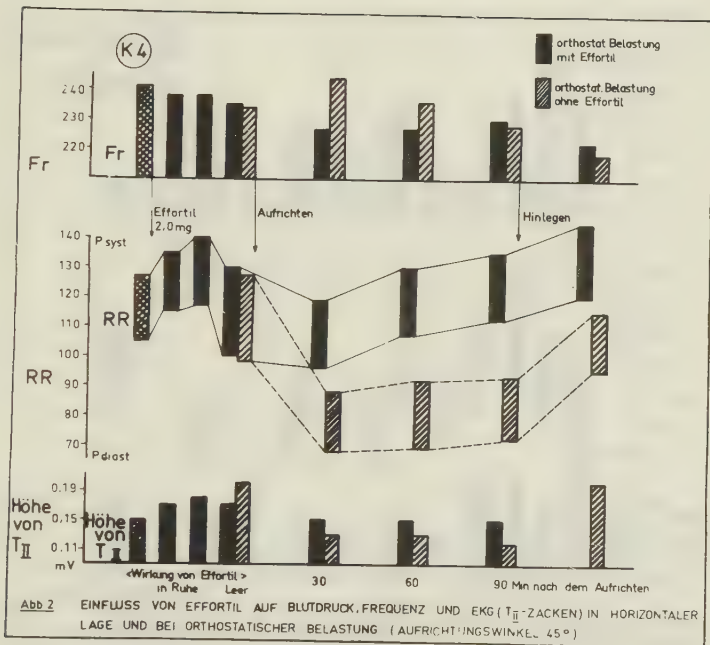
- 1) Effortil zeigte eine besonders gute Wirkung bei Kaninchen mit hypotonem Blutdruck in Horizontallage. Es vermochte erhebliche Kreislaufveränderungen sowohl bei leichter als auch bei schwerer orthostatischer Belastung zu verhindern. Bei Tieren mit hypertonen Ausgangswerten war bei 45° -Orthostasebelastung ein schwerer Blutdruckabfall ebenfalls zu verhüten. Dieser konnte beim Aufrichtungswinkel von 60° jedoch lediglich verzögert oder etwas abgeschwächt werden.
- 2) Novadral mit seiner die peripheren Gefäße konstringierenden Wirkung war in der Lage, eine erhebliche Kreislaufreaktion bei 45° -Belastung zu verhindern, erwies sich jedoch bei dem Aufrichtungswinkel von 60° bei der Mehrzahl der Tiere nicht ausreichend wirksam, oft wurde ein schwerer Blutdruckabfall lediglich verzögert oder recht geringgradig verringert.
- 3) Das Mischpräparat Peripherin mit unterschiedlichen Angriffspunkten erwies sich bei der orthostatischen Belastung mit 45° gleich den beiden genannten Medikamenten geeignet, deutliche Kreislaufreaktionen zu verhindern. Im Gegensatz zu den beiden anderen Substanzen vermochte Peripherin auch bei einem Aufrichtungswinkel von 60° bei der Mehrzahl der Tiere erhebliche Kreislaufreaktionen zu verhindern.

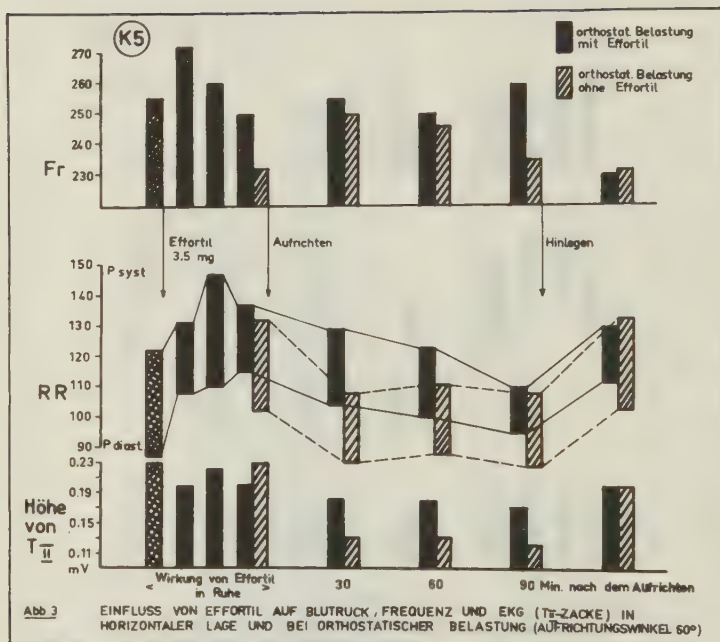
Alle drei Medikamente verhinderten weitgehend oder völlig die im medikamentfreien Kontrollversuch festgestellte EKG-Veränderungen. Das war auffälligerweise auch dann der Fall, wenn es trotz der Medikamentengabe unter der orthostatischen Belastung (vor allem bei der 60° -Belastung) zu einem erheblichen Blutdruckabfall gekommen war.

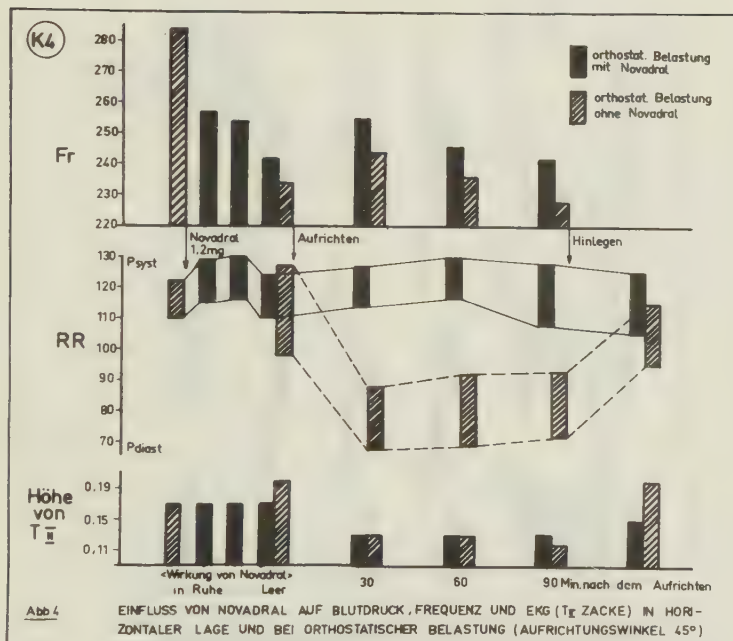
A B B. 1 DARSTELLUNG DER BLUTDRUCKKURVE EINES KANINCHENS.

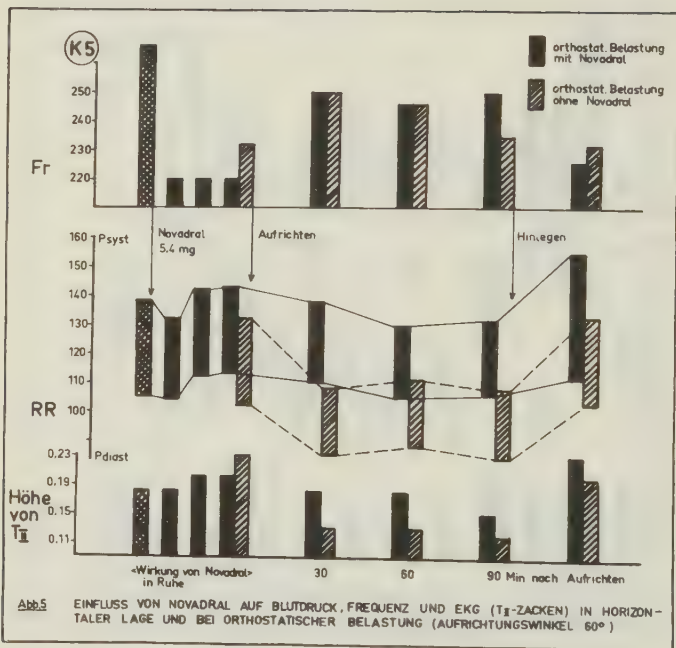
Es sind die Arterientöne und Pulscurven bei gleichmäßig ab-sinkendem Manschettendruck aufgezeichnet.

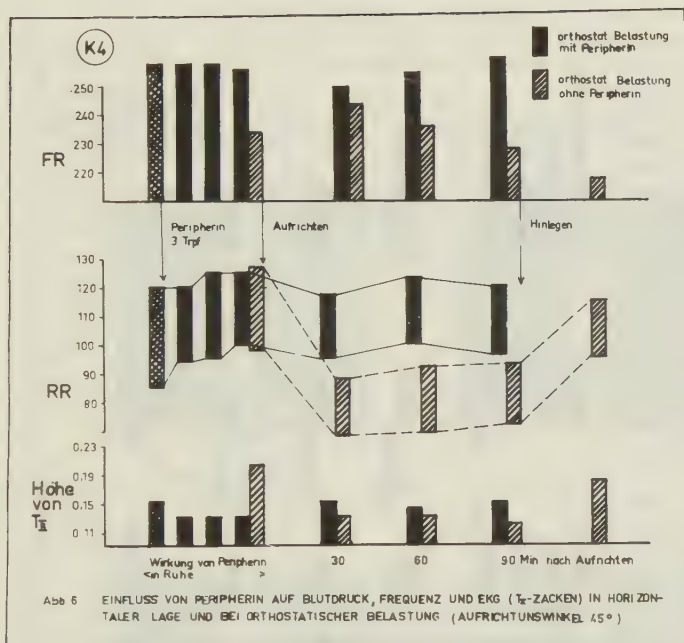


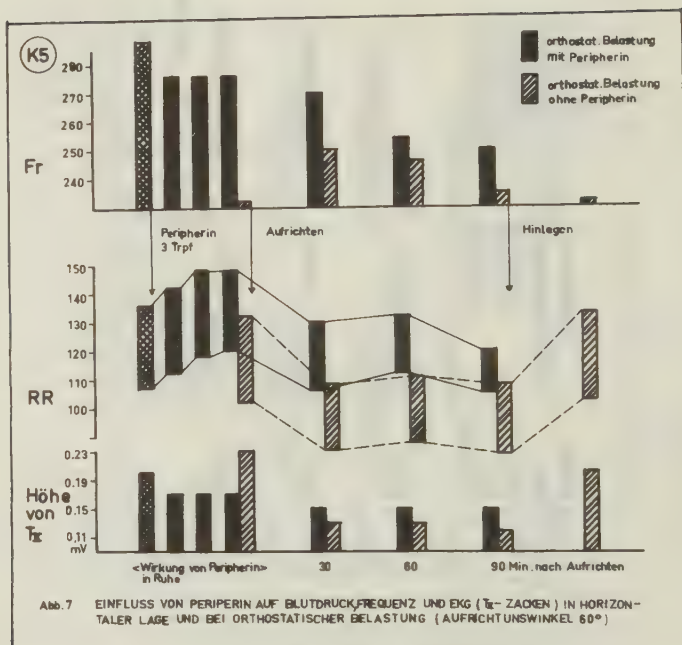












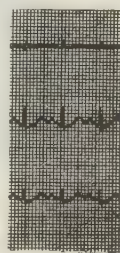
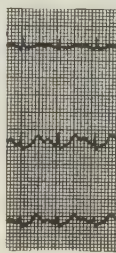
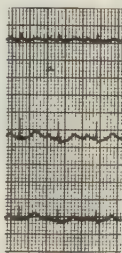
A B B. 8 ÜBERSICHT ÜBER DEN EINFLUSS DER MEDIKAMENTE EFFORTIL,
NOVADRAL UND PERIPHERIN AUF ORTHOSTATISCHE EKG - VER-
ÄNDERUNGEN BEIM KANINCHEN (AUFRICHTUNGSWINKEL 45°).

in
Horizontallage

30min nach
Aufrichten

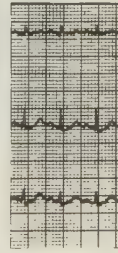
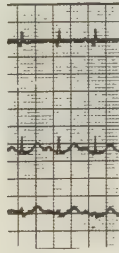
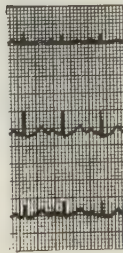
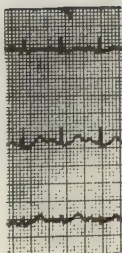
in
Horizontallage

30min nach
Aufrichten



OHNE MEDIKAMENT

EFFORTIL



NOVADRAL

PERIPHERIN

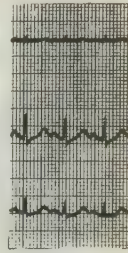
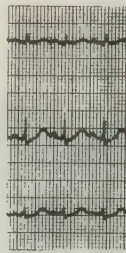
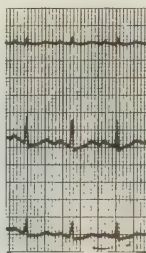
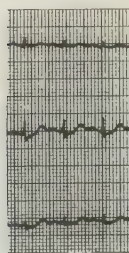
A B B. 9 ÜBERSICHT ÜBER DEN EINFLUSS DER MEDIKAMENTE EFFORTIL,
NOVADRAL UND PERIPHERIN AUF ORTHOSTATISCHE EKG - VER-
ÄNDERUNGEN BEIM KANINCHEN (AUFRICHTUNGSWINKEL 60°).

in
Horizontallage

30min nach
Aufrichten

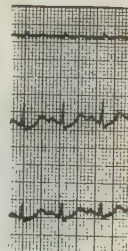
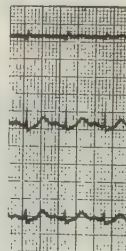
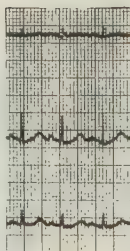
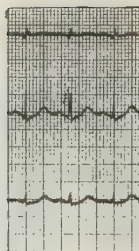
in
Horizontallage

30min nach
Aufrichten



OHNE MEDIKAMENT

EFFORTIL



NOVADRAL

PERIPHERIN

TAB. 1 DIE WIRKUNG VON EFFORTIL NOVADRAL UND PERIPHERIN AUF BLUTDRUCK (mm Hg) UND FREQUENZ (Schläge/min) DES KANINCHENS IN HORIZONTALER LAGE.

Nr. des Kan.	min nach Gabe d. Medikam.	EFFORTIL						NOVADRAL						PERIPHERIN					
		0,5mg/kg			1,0mg/kg			0,3mg/kg			1,0mg/kg			0,5mg/kg			1,0mg/kg		
		P ₁	P ₂	Fr	P ₁	P ₂	Fr	P ₁	P ₂	Fr	P ₁	P ₂	Fr	P ₁	P ₂	Fr	P ₁	P ₂	Fr
1	ohne Medik.	158	144	236	168	146	237	160	140	202	179	131	235	179	131	235	168	146	230
	nach 10 min	- 7	+ 4	- 10	- 5	- 11	- 7	- 2	+ 5	- 9	- 9	- 3	- 23	- 9	- 3	- 23	- 17	- 3	- 16
	20 "	- 5	+ 4	- 13	- 18	- 40	- 15	- 4	0	- 9	- 9	- 3	- 15	- 9	- 3	- 15	- 22	- 3	- 22
	30 "	- 5	+ 5	- 13	- 8	- 3	- 18	- 5	+ 5	- 12	- 9	- 3	- 16	- 9	- 3	- 16	- 22	- 3	- 23
2	ohne Medik.	134	111	294	104	82	157	135	113	220	145	105	250	145	105	250	144	122	258
	nach 10 min	+ 16	+ 14	- 3	+ 17	+ 12	+ 11	+ 15	+ 8	+ 34	+ 15	+ 5	+ 26	+ 7	+ 5	+ 26	- 14	- 15	- 5
	20 "	+ 16	+ 14	- 3	+ 15	+ 6	+ 6	+ 11	+ 8	- 24	+ 11	+ 12	+ 31	+ 8	+ 5	+ 32	- 14	- 13	0
	30 "	+ 15	+ 14	- 14	+ 23	+ 12	+ 27	+ 11	+ 12	+ 31	+ 4	+ 1	+ 38	+ 4	+ 1	+ 38	- 4	- 12	0
3	ohne Medik.	163	128	322	152	130	340	164	131	300	152	120	302	152	120	302	154	118	340
	nach 10 min	+ 9	+ 4	- 7	- 5	- 4	- 15	+ 1	+ 3	0	+ 2	+ 5	- 2	+ 1	+ 2	- 15	+ 1	+ 2	- 6
	20 "	- 3	+ 7	- 3	- 12	- 15	- 32	+ 3	+ 6	0	0	+ 5	- 2	0	+ 5	- 2	- 4	+ 2	- 16
	30 "	- 3	+ 11	- 11	- 13	- 14	- 40	+ 5	+ 8	- 6	- 5	+ 8	- 12	- 5	+ 8	- 12	- 3	+ 1	- 27
4	ohne Medik.	127	105	242	120	99	222	122	110	285	130	114	233	130	114	233	132	106	246
	nach 10 min	+ 8	+ 14	- 3	0	+ 6	+ 13	+ 8	+ 5	- 31	+ 5	+ 6	- 1	+ 5	+ 6	- 1	+ 14	+ 14	+ 9
	20 "	+ 13	+ 16	- 3	0	+ 7	+ 18	+ 9	+ 6	- 35	0	+ 4	- 16	0	+ 4	- 16	+ 10	+ 14	0
	30 "	+ 3	- 1	- 6	- 4	+ 4	+ 18	+ 3	0	- 17	+ 2	+ 6	- 19	+ 2	+ 6	- 19	+ 8	+ 13	0
5	ohne Medik.	135	107	277	122	87	252	139	105	258	139	105	258	139	105	258	139	105	258
	nach 10 min	+ 6	+ 8	- 5	+ 9	+ 21	+ 22	0	0	- 8	- 6	- 1	- 16	- 8	- 3	- 6	- 6	- 1	- 16
	20 "	- 4	+ 3	- 33	+ 25	+ 23	+ 8	+ 1	+ 3	- 20	+ 4	+ 3	- 16	+ 5	+ 16	0	+ 5	+ 16	0
	30 "	- 2	- 2	- 31	+ 15	+ 18	- 5	- 1	- 1	- 23	+ 5	+ 8	- 16	+ 5	+ 15	- 2	+ 5	+ 15	- 2
6	ohne Medik.	159	128	285	150	122	280	146	105	287	145	102	255	144	121	288	145	102	288
	nach 10 min	+ 6	+ 4	- 2	+ 1	- 2	- 9	+ 4	+ 5	0	- 6	- 1	- 16	+ 2	+ 9	0	+ 6	+ 9	0
	20 "	+ 6	+ 12	+ 3	+ 1	- 2	- 9	+ 4	+ 6	- 5	0	+ 6	- 16	+ 40	+ 9	+ 6	+ 40	+ 9	+ 6
	30 "	+ 4	+ 15	- 6	- 5	- 5	- 9	+ 5	+ 7	- 3	- 3	+ 5	- 6	+ 9	+ 14	+ 3	+ 41	+ 30	+ 4

T A B . 2 DIE WIRKUNG VON EFFORTIL, NOVADRAL UND PERIPHERIN AUF BLUTDRUCK (mm Hg) UND FREQUENZ (Schläge/min) DES ORTHOSTATISCH BELASTETEN KANNINCHENS (AUFRICHTUNGSWINKEL 45°)

Nr. des Kan.	mit oder nach dem Aufrichten	OHNE MEDIKAMENT			EFFORTIL 0,5 mg/kg			NOVADRAL 0,3 mg/kg			PERIPHERIN 0,5 Tröpf/kg		
		P _g	P _a	Tr	P _g	P _a	Tr	P _g	P _a	Tr	P _g	P _a	Tr
1	Liegen ohne Medikament • 30 min nach Med.-Gabe 30 min nach Aufrichten 60 "	189 — — —	149 — — —	300 — — —	158 - 5 - 8 - 7	145 + 5 + 4 + 3	236 - 13 - 10 - 10	146 - 5 - 10 + 4	126 + 5 + 9 + 14	202 - 22 + 1 + 6	—		
2	Liegen ohne Medikament • 30 min nach Med.-Gabe 30 min nach Aufrichten 60 "	150 / 146 — — —	146 — — —	200 — — —	137 + 16 + 14 + 13	111 + 46 + 41 + 49	249 - 44 - 44 - 10	135 + 11 - 4 - 7	143 + 42 - 2 - 5	226 + 34 + 31 + 30	109 / 10 + 24 + 2 + 4	10 + 30 + 21 + 22	237 + 23 + 16 + 14
3	Liegen ohne Medikament • 30 min nach Med.-Gabe 30 min nach Aufrichten 60 "	175 / 144 — — —	144 — — —	312 — — —	163 - 3 - 11 - 12	128 + 11 + 3 - 5	332 - 14 - 6 - 10	167 + 5 - 4 - 5	131 + 8 + 3 + 1	306 - 6 - 12 0	160 / 120 + 4 - 16 - 32	12 + 4 - 2 - 19	365 - 33 - 13 - 13
4	Liegen ohne Medikament • 30 min nach Med.-Gabe 30 min nach Aufrichten 60 "	117 / 98 — — —	98 — — —	334 — — —	127 + 3 - 8 + 3	105 - 1 - 9 + 2	242 - 6 - 14 - 14	124 + 3 + 6 + 7	110 0 + 4 - 2	285 - 44 - 30 - 38	120 / 85 + 5 + 3 + 3	15 + 15 + 15	258 - 2 - 8 - 3
5	Liegen ohne Medikament • 30 min nach Med.-Gabe 30 min nach Aufrichten 60 "	142 / 108 — — —	108 — — —	256 — — —	135 - 2 - 3 - 5	107 - 2 + 8 + 3	237 - 31 - 14 - 32	139 - 1 + 5 - 9	105 - 12 - 12 - 16	257 - 23 - 42 - 16	140 / 104 + 8 + 7 + 4	8 + 7 + 1	244 - 36 - 12 - 31
6	Liegen ohne Medikament • 30 min nach Med.-Gabe 30 min nach Aufrichten 60 "	140 / 117 — — —	117 — — —	272 — — —	153 + 4 - 8 - 13	128 + 13 - 4 0	285 - 8 - 1 - 8	146 + 5 - 15 - 5	125 + 7 - 15 - 9	287 - 7 - 7 + 4	144 / 124 + 9 + 17 + 14	14 + 13 + 13	288 + 2 0 - 6

T A B. 3 DIE WIRKUNG VON EFFORTIL, NOVADRAL UND PERIPHERIN AUF BLUTDRUCK (mm Hg) UND FREQUENZ (Schläge/min.) DES ORTHOSTATISCH BELASTETEN KANINCHENS (AUFRICHTUNGSWINKEL 60°)

Nr. des Kan.	min nach dem Aufrichten	OHNE MEDIKAMENT				EFFORTIL 40 mg/kg				NOVADRAL 18 mg/kg				PERIPHERIN 40 mg/kg			
		P _s	P _d	Fr		P _s	P _d	Fr		P _s	P _d	Fr		P _s	P _d	Fr	
1	Liegen ohne Medikament = 30 min nach Med.-Gabe	180	143	235		168	126	227		162	119	220		174	138	220	
	10 min nach Aufrichten	-18	-8	0		-8	-3	-18		-28	-3	-25		-12	+12	-8	
	20 "	-25	-14	+2		-10	-12	-13		-38	-16	-14		-4	+11	+10	
	30 "	-30	-21	-7		-18	-17	-15		-43	-16	-14		-9	-16	+3	
	40 "	-35	-25	-10		-19	-17	-15		-39	-17	-10		-15	+3	+7	
	60 "	-30	-23	-13		-28	-16	-11		-45	-18	-14		-11	-8	+4	
	90 "	-44	-33	-21		-34	-31	-10		-44	-29	-14		-17	-8	+7	
2	Liegen ohne Medikament = 30 min nach Med.-Gabe	153	105	334		104	82	117		144	102	255		21	96	282	
	10 min nach Aufrichten	-23	-13	+12		+23	+12	+27		-4	-12	0		+25	+21	+12	
	20 "	-24	-13	+12		+1	-3	+18		-12	-7	+17		+25	+24	+12	
	30 "	-41	-30	+34		0	-3	+53		-29		+23		+21	+23	+6	
	40 "	-46	-37	+34		+1	-1	+18		-26	-18	+17		+18	+19	+6	
	60 "	-41	-29	+16		0	-2	+53		-24	-22	+15		+28	+23	+8	
	90 "	-45	-35	+8		-4	-1	+58		-26	-27	+23		+19	+15	+8	
3	Liegen ohne Medikament = 30 min nach Med.-Gabe	168	134	288		152	130	340		142	103	240		119	108	332	
	10 min nach Aufrichten	-13	-34	+17		-13	-11	-10		-5	+7	-24		-9	+7	-6	
	20 "	-20	-39	+17		-32	-25	-7		-34	-23	-15		-27	-4	+0	
	30 "	-50	-44	+22		-32	-28	-15		-37	-23	-7		-17	-5	+0	
	40 "	-58	-43	+17		-55	-30	-16		-42	-28	-7		-9	+9	-6	
	60 "	-63	-47	+22		-37	-25	-16		-44	-27	-7		-16	+2	-6	
	90 "	-59	-41	+8		-40	-30	-15		-46	-30	-14		-9	+4	-6	
4	Liegen ohne Medikament = 30 min nach Med.-Gabe	168	134	288		152	130	340		142	103	240		119	108	332	
	10 min nach Aufrichten	-13	-34	+17		-13	-11	-10		-5	+7	-24		-9	+7	-6	
	20 "	-20	-39	+17		-32	-25	-7		-34	-23	-15		-27	-4	+0	
	30 "	-50	-44	+22		-32	-28	-15		-37	-23	-7		-17	-5	+0	
	40 "	-58	-43	+17		-55	-30	-16		-42	-28	-7		-9	+9	-6	
	60 "	-63	-47	+22		-37	-25	-16		-44	-27	-7		-16	+2	-6	
	90 "	-59	-41	+8		-40	-30	-15		-46	-30	-14		-9	+4	-6	

4	Liegen ohne Medikament 30 min nach Prod-Gabe 40 min nach Aufrechten 20 " 30 " 40 " 60 " 90 " 120 "	120 / 605 -35 -36 -40 -31 —	605 / 226 +9 +9 +4 — —	226 / 600 +9 -4 -35 -44 -50	600 / 99 +9 -12 -23 -34 —	99 / 222 +48 +40 +43 +6 -6 -42	222 / 410 +2 -5 -40 -5 -15 -41	410 / 114 +6 -4 -5 -5 +2 +2	114 / 233 -13 +8 -19 -8 -3 -3	233 / 412 +8 -19 -8 -47 -10 -12	412 / 446 +43 -8 -6 -1 -7 -4	446 / 246 0 0 0 0 -2 -6	246 / 64 -4 -18 -36 -14 -25 -41	64 / 99 +6 -6 -19 -49 -41 -42	99 / 243 +15 +25 +29 +19 +25 +25
5	Liegen ohne Medikament 30 min nach Prod-Gabe 40 min nach Aufrechten 20 " 30 " 40 " 60 " 90 " 120 "	432 / 402 -26 -34 -24 -21 -24 -22	402 / 331 +18 +13 +18 +14 +3 +40	331 / 442 +15 +8 +3 +8 +1 -42	442 / 87 +28 +53 +18 +14 +13 +8	87 / 255 -5 +49 -5 0 -5 +5	255 / 410 +2 -5 -40 -5 -15 -41	410 / 114 +6 -4 -5 -5 +2 +2	114 / 233 -13 +8 -19 -8 -3 -3	233 / 412 +8 -19 -8 -47 -10 -12	412 / 446 +43 -8 -6 -1 -7 -4	446 / 246 0 0 0 0 -2 -6	246 / 64 -4 -18 -36 -14 -25 -41	64 / 99 +6 -6 -19 -49 -41 -42	99 / 243 +15 +25 +29 +19 +25 +25
6	Liegen ohne Medikament 30 min nach Prod-Gabe 40 min nach Aufrechten 20 " 30 " 40 " 60 " 90 " 120 "	432 / 415 -45 -45 -42 -35 -32 -26 -21 -15	415 / 280 — -18 -42 -18 -8 -12 -12	280 / 450 -5 -20 -23 -15 -10 -16 -15 -13	450 / 422 -5 -19 -15 -17 -13 -17 -16 -15	422 / 280 -9 -8 -42 -42 -8 -4 -4	280 / 410 +2 -5 -40 -5 -15 -41	410 / 114 +6 -4 -5 -5 +2 +2	114 / 233 -13 +8 -19 -8 -3 -3	233 / 412 +8 -19 -8 -47 -10 -12	412 / 446 +43 -8 -6 -1 -7 -4	446 / 246 0 0 0 0 -2 -6	246 / 64 -4 -18 -36 -14 -25 -41	64 / 99 +6 -6 -19 -49 -41 -42	99 / 243 +15 +25 +29 +19 +25 +25

T A B. 4 ÜBERSICHT ÜBER EKG-VERÄNDERUNGEN AN ST UND P (mV) NACH EFFORTIL, NOVADRAL UND PERIPHERIN BEI ORTHOSTATISCHER BELASTUNG (AUFRICHTUNGSWINKEL 45°).

Nr. des Kan.	min nach dem Aufrichten	OHNE MEDIKAMENT			EFFORTIL			NOVADRAL			PERIPHERIN		
		ST-SENKUNG $\frac{\mu}{\text{mm}}$	HÖHE d. P-ZACKE $\frac{\mu}{\text{mm}}$	HÖHE d. P-ZACKE $\frac{\mu}{\text{mm}}$	ST-SENKUNG $\frac{\mu}{\text{mm}}$	HÖHE d. P-ZACKE $\frac{\mu}{\text{mm}}$	HÖHE d. P-ZACKE $\frac{\mu}{\text{mm}}$	ST-SENKUNG $\frac{\mu}{\text{mm}}$	HÖHE d. P-ZACKE $\frac{\mu}{\text{mm}}$	HÖHE d. P-ZACKE $\frac{\mu}{\text{mm}}$	ST-SENKUNG $\frac{\mu}{\text{mm}}$	HÖHE d. P-ZACKE $\frac{\mu}{\text{mm}}$	HÖHE d. P-ZACKE $\frac{\mu}{\text{mm}}$
1	Liegen ohne Medik.	-0,07	0,1	0,07	-0,07	0,15	0,12	-0,07	0	0,15	-0,07	0	0,15
	30 min nach	-0,15	0,15	0,15	-0,07	0,2	0,2	-0,07	-0,05	0,25	-0,07	0	0,25
	60 Aufrichten	-0,1	0,15	0,15	-0,07	0,2	0,2	-0,07	-0,05	0,2	-0,07	0	0,2
2	Liegen ohne Medik.	-0,07	0	0,07	-0,07	0,15	0,12	-0,07	-0,05	0,2	-0,07	0	0,2
	30 min nach	-0,08	0	0,07	-0,07	0,15	0,12	-0,07	-0,05	0,2	-0,07	0	0,2
	60 Aufrichten	-0,1	0,07	0,07	-0,07	0,15	0,12	-0,07	-0,05	0,2	-0,07	0	0,2
3	Liegen ohne Medik.	-0,07	0,1	0,1	-0,07	0,15	0,12	-0,07	-0,05	0,1	-0,07	0	0,1
	30 min nach	-0,07	0,1	0,1	-0,07	0,15	0,12	-0,07	-0,05	0,1	-0,07	0	0,1
	60 Aufrichten	-0,07	0,1	0,1	-0,07	0,15	0,12	-0,07	-0,05	0,1	-0,07	0	0,1
4	Liegen ohne Medik.	0	0,15	0,15	0	0,15	0,12	0	0,15	0,12	0	0,15	0,12
	30 min nach	-0,07	0,15	0,15	-0,07	0,15	0,12	-0,07	-0,05	0,12	-0,07	0	0,12
	60 Aufrichten	-0,07	0,15	0,15	-0,07	0,15	0,12	-0,07	-0,05	0,12	-0,07	0	0,12
5	Liegen ohne Medik.	+0,05	0,15	0,15	+0,05	0,15	0,12	+0,05	0,15	0,12	+0,05	0,15	0,12
	30 min nach	0	0,15	0,15	0	0,15	0,12	0	0,15	0,12	0	0,15	0,12
	60 Aufrichten	0	0,15	0,15	0	0,15	0,12	0	0,15	0,12	0	0,15	0,12
6	Liegen ohne Medik.	-0,07	0,15	0,15	-0,07	0,15	0,12	-0,07	-0,05	0,12	-0,07	0	0,12
	30 min nach	-0,1	0,15	0,15	-0,07	0,15	0,12	-0,07	-0,05	0,12	-0,07	0	0,12
	60 Aufrichten	-0,07	0,15	0,15	-0,07	0,15	0,12	-0,07	-0,05	0,12	-0,07	0	0,12

5. T A B. ÜBERSICHT ÜBER EKG-VERÄNDERUNGEN AN R- UND T-ZACKEN (mV) NACH EFFORTIL, NOVADRAL UND PERIPHERIN BEI ORTHOSTATISCHER BELASTUNG (AUFRICHTUNGSWINKEL 45°).

[illegible]

T A B . 6 ÜBERSICHT ÜBER EKG-VERÄNDERUNGEN AN ST UND P (mV) NACH EFFORTIL, NOVADRAL UND PERIPHERIN
BEI ORTHOSTATISCHER BELASTUNG (AUFRICHTUNGSWINKEL 60°).

Nr. des Kan	m _{in} nach dem Aufrichten	OHNE MEDIKAMENT			EFFORTIL			NOVADRAL			PERIPHERIN		
		ST-Senkung	Höhe d. P-Zacke	$\frac{I}{II}$	ST-Senkung	Höhe d. P-Zacke	$\frac{I}{II}$	ST-Senkung	Höhe d. P-Zacke	$\frac{I}{II}$	ST-Senkung	Höhe d. P-Zacke	$\frac{I}{II}$
		4,0 mg/kg			1,0 mg/kg			1,8 mg/kg			1,0 Tropf/kg		
		$\frac{I}{II}$	$\frac{I}{II}$	$\frac{I}{II}$	$\frac{I}{II}$	$\frac{I}{II}$	$\frac{I}{II}$	$\frac{I}{II}$	$\frac{I}{II}$	$\frac{I}{II}$	$\frac{I}{II}$	$\frac{I}{II}$	$\frac{I}{II}$
1	Liegen	-0,02	-0,03	0,1 0,1	-0,02	-0,03	0,03 0,13	0,03	0,03	0,03	-0,03	-0,03	0,03 0,1
	30 min nach	-0,02	-0,02	0,13 0,2	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,1	0,13	0,13	-0,1	-0,03	0,1 0,13
	60 Aufrichten	-0,02	-0,02	0,13 0,13	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13
2	Liegen	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13
	30 min nach	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13
	60 Aufrichten	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13
3	Liegen	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13
	30 min nach	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13
	60 Aufrichten	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13
4	Liegen	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13
	30 min nach	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13
	60 Aufrichten	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13
5	Liegen	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13
	30 min nach	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13
	60 Aufrichten	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13
6	Liegen	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13
	30 min nach	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13
	60 Aufrichten	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,02	-0,03	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13	-0,05	-0,05	0,13 0,13

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- Akesson, S., Zschr.klin.Med.131, 687 (1937)
- Aschoff, J., Regulatorische Störungen des Kreislaufs, Darmstadt, Steinkopf 1955
- Asmussen, E., Christensen, E.H., Nielsen, M., Scand. Arch. Physiol. 81, 190 (1939)
- Atzler, E., Herbst, J., Zschr.exper.Med.38, 137 (1923)
- Bayer, O., Blumberger, K., Effert, S., Cardiologia 16, 145 (1950)
- Beattie, J., Sheehan, D., J.Physiol.81, 218 (1934)
- Benke, A., Wien.med. Wschr.51/52, 976-978 (1953)
- Block, A., Jacobi, J., Inaugural-Diss. Frankfurt (1948)
- Bogard, W., Koch, A., Münchn.med.Wschr.81, 556 (1934)
- Bolt, W., Knipping, H.W., Ther.d.Gegenw. 92, 47-52 (1953)
- Bolt, W., Wullen, L., Münchn.med.Wschr.93, 1313 (1951)
- Buchholz, H.W., Quednau, H., Dtsch.med.Wschr.75, 614-615 (1950)
- Delius, L., Reindell, H., Zschr.f.Kreislauffschg.31, 417-448 (1939)
- Delius, L., Medizinische 45, 1642 (1957)
- Delius, L., Zschr.f.Kreislauffschg.47, 346 (1958)
- Dietmann, K., Der Chirurg 6, 266-268 (1953)
- Dietrich, K.F., Gycha, F.P., Dtsch.med.Wschr.76, 1243-1247 (1951)
- Dietrich, K.F., Schwiegk, H., Zschr.klin.Med.136, 195 (1933)
- Duesberg, T., Schroeder, W., Leipzig 1944
- Engel, G.L., Amer.Lecture Series, Springfield III, Thomas 1950
- Engelhardt, A., Schümann, H.J., Arzneimittelforschg.4, 205 (1953)
- v.Euler, U.S., Dtsch.med.Wschr.75, 1675-1678 (1950)
- Faßbender, C.H., Inaug.-Diss.Köln (1957)
- Gadermann, E., Med.Klinik, 47, 76-81 (1952)
- Gadermann, E., Wien.med.Wschr.48, 911-915 (1953)

- Gatzek, H., Mechelke, K., Zschr.f.Kreislauffschg. 37, 673 (1948)
- Gauer, O.H., Henry, J.P., Klin. Wschr. 34, 356 (1956)
- Gauer, O.H., Sieker, O.H., Circulat. Res. 4, 74 (1956)
- Gauer, O.H., Thorn, H.L., Scheppokat, K.D., 24 Tg. dtsch. Physiol. Ges., München (1958)
- Gersmeyer, E.F., Berlin-Göttingen-Heidelberg Springer 1961, 64-78
- Goldenberg, M., Amer. J. Med. 10, 627 (1951)
- Goldenberg, M., Apgar, V., Deterling, R.A., Pines, K.L., Amer. med. Assoc. 140, 776 (1949)
- Grill, C., Acta med. Scand. 92, 267 (1937)
- Grollmann, A., Amer. J. Physiol. 86, 285 (1938)
- Heinecker, R., Zipf, K.E., Lösch, H.W., Zschr. f. Kreislauffschg. 50, 1015-1032 (1961)
- Henderson, A.E., Lancet 209, 315 u. 1317 (1925)
- Hickam, J.B., Pryor, W.W., J. clin. Invest. 30, 401 (1951)
- Hildebrand, K.H., Block, A., Jacobi, J., Dtsch. med. Wschr. 75, 1225-1229 (1950)
- Hinrichs, A., Zschr. f. Kreislauffschg. 29, 790 (1937)
- Hohnen, H.W., Klensch, H., Zschr. f. Kreislauffschg. 48, 915-922 (1959)
- Holtz, P., Arch. exper. Path. u. Pharm. 206, 49 (1949)
- Holtz, P., Dtsch. med. Wschr. 80, 2-6 (1955)
- Holtz, P., Schümann, H.J., Schweiz. med. Wschr. 79, 252 (1949)
- Janzen, R., Zschr. exper. Med. 103, 671 (1938)
- Kaczmarek, E., Puppe, H., Arneimittelfschg. 3, 208-210 (1953)
- Kaindl, F., Lindner, A., Wien. Zschr. f. inn. Med. 31, 377 (1950)
- Kienle, F., Zschr. f. Kreislauffschg. 34, 185 (1942)
- Knebel, R., Naunyn-Schmiedebergs Arch. 204, 615 (1947)
- Knebel, R., 56. Kongr. dtsch. Ges. inn. Med. 56, 177 (1950)
- Koch, E., Luftfahrtsmed. Abhandl. 1, 40 (1937)

- Kuschke, J.K., Westermann, E., Arch.exper.Path. 218, 385-393 (1953)
- Leibetseder, F., Zschr. f. Kreislauffschg. 43, 90 (1954)
- Leimdörfer, A., Wien. Arch. inn. Med. 27, 215 (1935)
- Levin, E., Compt. rend. Soc. de Biol. 116, 1089 (1934)
- Lindhard, Scand. Arch. Physiol. 30, 395 (1913)
- Loman, J., Damashek, W., Meyerson, A., Goldmann, D., Arch. Neurolog. Psychiat. 35, 1225 (1936)
- Lottenbach, K., Wegmann, A., Cardiologia 27, 135-143 (1955)
- Lutterbeck, Zschr. f. Kreislauffschg. 34, 81-98 (1942)
- Marguth, H., Schaefer, H., Ber. ges. Physiol. 139, 206 (1950)
- Meessen, H., Beitr. path. Anat. 99, 329 (1937)
- Meessen, H., Beitr. path. Anat. 102, 191 (1939)
- Parr, F., Arch. f. Kreislauffschg. 25, 101 (1956)
- Parr, F., Schneider, K.W., Zschr. klin. Med. 150, 398-406 (1953)
- Parr, F., Ullrich, J., Zschr. klin. Med. 151, 232 u. 242 (1954)
- Riml, O., Arch. exper. Path. u. Pharm. 139, 240 (1929)
- Romberg, E., Pässler, H., Dtsch. Arch. klin. Med. 64, 352 (1899)
- Rosecan, M., Glaser, J.R., Goldmann, M.L., Circulation 6, 30 (1952)
- Schellong, F., Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 45, 143 (1933)
- Schellong, F., Zschr. exper. Med. 93, 545 (1934)
- Schlomka, G., Reindell, H., Zschr. klin. Med. 130, 313 (1936)
- Schneider, K.W., Arch. f. Kreislauffschg. 25, 1-101 (1956)
- Schröder, W., Anschütz, F., Arch. exper. Path. u. Pharm. 212, 230 (1951)
- Schwab, R., Denninger, K., Dtsch. med. Wschr. 77, 1472-1475 (1952)
- Sjöstrand, T., klin. Wschr. 34, 561 (1956)
- Sjöstrand, T., Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 60, 543 (1954)
- Slapak, L., Hermanek, P., Zschr. f. Kreislauffschg. 46, 136-142 (1957)

- Spitzbarth, H., Med.Klin.45, 1593 (1950)
- Stead, E.A., Ebert, R.V., Arch. int.Med.67, 546 (1941)
- Stein, E., Losse, H., Z.ges.exper.Med.121, 101 (1953)
- Taterka, W., Beitr.path.Anat.102, 287 (1939)
- Thompson, W.O., Thompson, P.K., Daylay, M.E., J.clin.Invest.5, 583 (1928)
- Völker, R., Kaczmarek, K., Puppe, H., Dtsch.med.Wschr.79, 812-814 (1954)
- Waterfield, R.L., J.Physiolog.72, 121 (1931)
- Wezler, K., Thauer, R., Naunyn-Schmiedebergs Arch. 201, 105-154 (1943)
- Wollheim, E., Klin.Wschr.5, 2134 (1927)
- Wollheim, E., Zschr.klin.Med.108, 248 u. 463 (1928)
- Wollheim, E., Zschr.klin.Med.116, 269 (1931)
- Wollheim, E., Dtsch.med.Wschr.58, 1151 (1932)
- Wollheim, E., Verh.dtsch.Ges.f.Kreislauffschg. 17, 294 (1951)
- Wollheim, E., Cardiologia 20, 327 (1952)
- Zickgraf, H., Ärztl.Fschg.7, 246-252 (1953)

Ich danke Herrn Privatdozent Dr. Heinecker für
die Überlassung des Themas und für die freund-
liche Hilfe, die er mir bei den Experimenten
und bei der Abfassung der Arbeit gewährte.

Lebenslauf

Am 30.8.1939 wurde ich in Breslau als Tochter des Arztes Dr. med. Alfred Gebauer und seiner Ehefrau Dr. med. Maria Gebauer, geb. Baumert, geboren. Im Januar 1945 flüchteten wir aus Breslau nach Erlangen, wo ich die Volksschule und die ersten Klassen des altsprachlichen Gymnasiums besuchte. 1954 zogen meine Eltern nach Bad Homburg. Ich besuchte nun das Lessing - Gymnasium in Frankfurt und legte dort am 14. März 1958 die Reifeprüfung ab.

Die vorklinischen Semester studierte ich in Marburg und bestand dort 1960 das Physikum. Die klinischen Semester absolvierte ich an den Universitäten Innsbruck, Kiel und Frankfurt. Ich beabsichtige, das Staatsexamen im Herbst 1963 vor dem Prüfungsausschuß der medizinischen Fakultät Frankfurt abzulegen.

Frankfurt/Main 15.11.1963

Maria Gebauer

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer :

Universität Marburg :

Prof. Dr. Walcher	Physik
Prof. Dr. Dimroth	Chemie
Prof. Dr. Pierson	Botanik
Prof. Dr. Seidel	Zoologie
Prof. Dr. Niessing	Anatomie
Prof. Dr. Petry	Anatomie
Prof. Dr. Hensel	Physiologie
Prof. Dr. Bücher	Biochemie

Universität Innsbruck :

Prof. Dr. Hittmair	Innere Medizin
Prof. Dr. Huber	Chirurgie
Prof. Dr. Tapfer	Frauenheilkunde
Prof. Dr. Asperger	Kinderheilkunde
Prof. Dr. Lang	Pathologie
Prof. Dr. Konzett	Pharmakologie

Universität Kiel :

Prof. Dr. Reinwein	Innere Medizin
Prof. Dr. Wanke	Chirurgie
Prof. Dr. Philipp	Frauenheilkunde
Prof. Dr. Doerr	Pathologie
Prof. Dr. Gärtner	Hygiene

Universität Frankfurt :

Prof. Dr. Hoff	Innere Medizin
Prof. Dr. Frey	Innere Medizin
Prof. Dr. Heinecker	Innere Medizin
Prof. Dr. Radenbach	Innere Medizin
Prof. Dr. Martin	Innere Medizin
Prof. Dr. Gebauer	Röntgenologie
Prof. Dr. Strnad	Strahlenkunde
Prof. Dr. Ungeheuer	Chirurgie
Prof. Dr. Weber	Chirurgie
Prof. Dr. Güntz	Orthopädie
Prof. Dr. Schwenzer	Frauenheilkunde
Prof. Dr. de Rudder	Kinderheilkunde
Prof. Dr. Weiße	Kinderheilkunde
Prof. Dr. Rotter	Pathologie
Prof. Dr. Zimmermann	Pathologie
Prof. Dr. Kahlau	Pathologie

Prof. Dr. Herzberg
Prof. Dr. Holtz
Prof. Dr. Westermann
Prof. Dr. Mittermaier
Prof. Dr. Roßberg
Prof. Dr. Thiel
Priv.-Doz. Dr. Otto
Prof. Dr. Lieb
Prof. Dr. Zutt
Prof. Dr. Frowein
Prof. Dr. Gerchow
Prof. Dr. Herrmann
Prof. Dr. Artelt
Prof. Dr. v. Reckow

Hygiene
Pharmakologie
Pharmakologie
Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
Augenheilkunde
Augenheilkunde
Augenheilkunde
Neurologie
Neurologie
Gerichtsmedizin
Dermatologie
Geschichte der Medizin
Zahnheilkunde

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Der Einfluß der Sympathikomimetika Effortil,
Novadral und Peripherin auf die orthostatischen
Kreislaufveränderungen des Kaninchens

in der I. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt/Main unter Leitung von Priv.-Doz. Dr. med. Rolf Heinecker ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisheran keiner in- und ausländischen medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt/M., 15.11.1963

Maria Gebauer

